N° D'ORDRE

224

ANNÉE 1961

THESE

présentée à la

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE

et de

PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 5 Décembre 1961

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

MICHEL REVOL

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 8 Novembre 1934, à BRON (Rhône)

ACCIDENTS CONVULSIFS PAR CHIMIOTHÉRAPIE

LES DROGUES PSYCHOTROPES ÉPILEPTOGÈNES

N° D'ORDRE

ANNÉE 1961

THESE

présentée à la

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE

et de

PHARMACIE DE LYON

et soutenue pub iquement le 5 Décembre 1961

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

MICHEL REVOL

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 8 Novembre 1934, à BRON (Rhône)

ACCIDENTS CONVULSIFS PAR CHIMIOTHÉRAPIE

LES DROGUES PSYCHOTROPES ÉPILEPTOGÈNES

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Faculté Mixte de Médecine

et de Pharmacie de LYON

PERSONNEL de la FACULTE

M. J. LEPINE : Doyen Honoraire
membre de l'Institut.

M. H. HERMANN; Doyen
Correspondant de l'Institut

MM. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL , Assesseur

Professeurs Honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY

Professeurs

MM. HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuropsychiatrique et Hygiène Mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique Chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaire
CROIZAT	Clinique Médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique Chirurgicale A
GUILLEMINET	Clinique de chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile
REVOL	Pharmacie galènique et matière médicale
POLLOSSON	Clinique Gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique Médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
DUCLOS	Clinique stomatologique
BERNHEIM	Clinique Médicale infantile et Hygiène du premier âge
JOURDAN	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique Chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie

MM.	ROCHE	Médecine Légale et déontologie
	COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
	MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
	PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
	THIERS	Clinique de Dermatologie, syphiligraphie et allergologie
	BRUN	Clinique de Pneumo-phtisiologie
	CREY SSEL	Clinique traumatologique des membres
	DARGENT	Cancérologie
	GUICHARD	Anatomie pathologique
	GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
	LATARJET	Anatomie
	PEY CELON	Pathologie chirurgicale
	GIRARD Marcel	Thérapeutique
	VACHON	Pathologie médicale
	GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
	KEHL	Histologie et embryologie
	PAPILLON	Radiologie
	JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
	GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
	MONNET	Bactériologie

Professeurs à titre personnel

MM.	BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
	BORCHE	Technologie pharmaceutique

Professeurs sans chaire

BANSSILLON	Obstétrique
ROMAN	Parasitologie
B ERTOYE	Bactériologie
CIER J.François	Physiologie
CHATONNET	Physiologie
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
PERROT	Chimie organique et toxicologie

Maitres de Conférences Agrégés

Médecine

MM.	FEROLDI	Anatomie pathologique
	CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale
	DUROUX Emile	Anatomie
	BRETTE René	Thérapeutique
	DUMONT Louis	Histologie
	THIVOLET Jean	Hygiène

MM.	GARIN Jean Paul	Parasitologie
	MORET Robert	Physique
	BOUCHET Alain	Anatomie
	TOMMASI Michel	Anatomie Pathologique
	RIFFAT Georges	Hygiène
	JOUVET Michel	Pathologie expérimentale
	FAVRE-GILLY Jean	Hématologie

Pharmacie

MM.	ODDOUX Lucien	Botanique et cryptogamie
	MALLEIN René	Chimie analytique
	GRAS Jean	Chimie biologique
	PEYRIN Jean Olivier	Physique

Agrégés en Exercice

MM.	MATHIEU Jacques	Obstétrique
	MARION Joseph	Orthopédie
	GUINET Paul	Médeine générale
	PONT Maurice	Médecine générale
	VIGNON Georges	Médecine générale
	REVOL Louis	Médecine Générale
	PLAUCHU Marcel	Médecine générale
	TRAEGER Jules	Médecine générale
	MARION Pierre	Chirurgie générale
	MICHAUD Pierre	Chirurgie générale
	JAUBERT de BEAUJEU M.	Chirurgie générale
	SAUTOT Jean	Chirurgie générale
	GUILLEMIN Georges	Chirurgie générale
	BURTHIAULT René	Obstétrique
	GIGNOUX Marcel	Oto-rhino-laryngologie
	FRANCOIS René	Pédiatrie
	FREIDEL Charles	Stomatologie
	DEVIC Michel	Médecine générale
	DESPIERRES Charles	Médecine générale
	de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
	FRANCILLON Jacques	Chirurgie générale
	SAUBIER Eugène	Chirurgie générale
	COLOMB Daniel	Dermatologie
	COLIN Marcel	Médecine Légale
	TOLOT François	Médecine du Travail
	GUYOTAT Jean	Neuro-Psychiatrie
	SCHOTT Bernard	Neuro-Psychiatrie
	DUMONT Martial	Obstétrique
	BONAMOUR Georges	Ophtalmologie
	DURAND Louis	Urologie

MM.	GARDE Alexandre	Médecine générale
	PERRIN André	Médecine générale
	LARBRE François	Médecine générale
	MORNEX René	Médecine Générale
	NORMAND Jean	Médecine générale
	MARET Gilbert	Chirurgie générale
	DESCOTES Jacques	Chirurgie générale
	CHASSARD Jean Louis	Chirurgie générale
	ALLEGRE Georges	Neuro-Chirurgie
	HUGONNIER René	Ophtalmologie
	FAYSSE Robert	Orthopédie
	GAILLARD Jean	Oto-rhino-laryngologie
	KALB Jean Claude	Pneumo-phtisiologie

EXAMINATEURS de la THESE

MM. J. DECHAUME, Président

P. GIRARD

M. DEVIC

B. SCHOTT

A mes parents.

A mes beaux parents

A ma femme, à Olivier et Anne.

A tous les miens.

en témoignage de mon affection.

A notre Maitre et Président de thèse

Monsieur le Professeur J. DECHAUME

Professeur de Clinique Neuro-Psychiatrique
et d'Hygiène Mentale

Un premier semestre passé dans son Service a décidé de notre orientation. Il nous a entouré et dirigé avec une attention toujours bienveillante. Nous lui adressons l'assurance de notre respectueux et profond attachement.

A nos Juges

Monsieur le Professeur P. GIRARD
Professeur de Pathologie générale et expérimentale

Au cours d'un semestre d'Interne que nous espérions depuis longtemps, nous avons été séduits par la clarté de son enseignement, la rigueur de son examen neurologique, sa sensibilité dans son contact humain,
qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé DEVIC M.

Nous devons beaucoup à son amabilité et sa grande bienveillance. Nous avons été heureux de pouvoir profiter de la richesse et de l'étendue de ses connaissances. C'est pour nous un devoir agréable de lui exprimer ici notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé B. SCHOTT

Pendant deux semestres nous avons pu apprécier la richesse de son enseignement neurologique, son gout des nuances, sa grande culture. Il nous a inspiré ce travail qui l'interesse particulièrement. Nous avons été très sensibles à l'amabilité et à la simplicité de son accueil, qu'il soit assuré de notre respectueux attachement.

Au Professeur Agrégé A. GARDE

qu'il nous permette de lui témoigner ici notre respectueuse gratitude

Au Docteur J. COURJON

et au Docteur P. GERIN

qui nous ont accueilli avec beaucoup d'amabilité au laboratoire d'électroencéphalographie.

Aux assistants, chefs de clinique, internes de la Clinique Neuro-Psychiatrique, du service de neuro-chirurgie et des services de neurologie de l'Antiquaille,

dont le contact journalier est pour nous une grand joie.

A nos maitres dans les Hôpitaux

A nos camarades de l'Internat des Hôpitaux
et de l'Internat de l'Hôpital du Vinatier.

I N T R O D U C T I O N

Au cours de ces dernières années, la thérapeutique a subi une évolution incessante en particulier dans le domaine de la Neuro-Psychiatrie où l'on a vu naitre un nombre toujours croissant de substances capables de modifier l'activité mentale.

L'action suf le système nerveux central des médicaments"psychotropes", mais aussi des thérapeutiques médicamenteuses plus générales, a fait l'objet de nombreux travaux suscités parfois par l'apparition au cours de leur emploi de complications neurologiques et en particulier d'accidents convulsifs. La XXIIIème réunion neurologique internationale a permis, en 1959, une mise au point des accidents neurologiques des médications récentes.

L'appréciation du "risque épileptogène" d'un médicament nécessite une confrontation d'études expérimentale, biologique, clinique, électroencéphalographique dont les corrélations sont souvent trop diverses pour permettre une étude synthétique.

Nous envisageons avant tout dans ce travail l'aspect clinique de ce problème.

Dans un Premier Chapitre nous essayons d'établir, à la lumière des données expérimentales cliniques et électroencéphalographiques sur lesquelles ont insisté VERDEAUX, MERCIER, une liste des médications présentant un risque épileptogène.

Plus précisément, nous analysons dans le Deuxième Chapitre l'action convulsivante des médicaments psychotropes en les envisageant suivant la classification établie par DELAY.

Les mécanismes physiopathologiques de l'effet convulsivant d'un médicament, surtout quand il s'agit d'un effet secondaire, sont complexes et encore très mal connus ; les conditions d'extériorisation de l'activité convulsivante sont très variables. Dans le Troisième Chapitre, consacré aux épilepsies du Sevrage, nous isolons le mécanisme singulier qui a particulièrement attiré l'attention depuis l'introduction des cures de sommeil en thérapeutique psychiatrique.

Dans la dernière partie de ce travail, nous donnons un aperçu, à la lumière des mécanismes d'action des médicaments sur le système nerveux central, des facteurs biologiques et neurophysiologiques souvent hypothétiques invoqués pour expliquer l'action convulsivante des drogues.

Il nous a paru interessant de réunir les données concernant les accidents convulsifs des thérapeutiques médicamenteuses et d'essayer ainsi d'apprécier leur risque épileptogène réel, risque qui finalement parait plus impressionnant que grave, mais utile à connaitre pour prévenir et traiter.

C H A P I T R E I

ESSAI DE CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS EPILEPTOGENES

Dans ce chapitre nous abordons successivement les divers médicaments pour lesquels nous avons pu relever à travers la littérature une certaine activité épileptogène. Nous essaierons d'apprecier l'importance de cette action, à la lumière des données expérimentales et cliniques, pas toujours concordantes, ni comparables du fait des doses employées chez l'animal, que nous résumerons très brièvement.

Les médicaments qui nous intéressent peuvent être schématiquement répartis en 2 groupes : classification que nous empruntons à l'étude de VERDEAUX et MARTY (63).

I - Le groupe le plus important est représenté par

LES MEDICAMENTS UTILISES EN NEUROPSYCHIATRIE -

1° - Les MEDICAMENTS CONVULSIVANTS -

Sont de deux types différents :

- La STRYCHNINE

L'application d'un cristal de Strychnine sur le cortex provoque, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, des pointes focales.

. Cependant , les études expérimentales mettent en évidence la prépondérance de cette action convulsive au niveau de la moëlle et du tronc cérébral ; les décharges hypersynchrones notées à ce niveau n'atteignent pas les structures mésodiencéphaliques.

. Chez l'homme, à doses thérapeutiques, 1 à 4 mg, la Strychnine n'a pas d'action épileptogène clinique et ne modifie pas l'E.E.G. Cependant dans certaines conditions cette activité peut se révéler. Nous avons observé chez une femme de

29 ans, sans antécédents comitiaux, présentant un syndrome de Melkersson-Rosenthal, l'apparition d'une crise comitiale 3 jours après l'essai d'un traitement de la paralysie faciale par Strychnine - Mégimide injectable. L'E.E.G. pratiqué 6 jours après était normal.

- Le PENTETRAZOL (Cardiazol - Métrazol)

Il a une activité convulsivante bien différente qui a fait l'objet de nombreux travaux : citons ceux de GASTAUT (24), DELL et coll., NAQUET et coll. (43).

- Dérivé des Tétrazol, dont la formule s'apparente à celle du camphre, le Cardiazol est un stimulant du système nerveux central, agissant surtout au niveau des structures diencéphaliques et du cortex.

Il agit cependant aussi au niveau médullaire, ce qui est particulièrement net chez les animaux soumis à l'action des dépressions médullaires.

Nous n'insisterons pas sur ses effets sur les centres cardiorespiratoires qui l'ont fait utiliser per os comme analeptique respiratoire et circulatoire ; nous retiendrons seulement son action sur l'activité électrique cérébrale.

- L'injection intra-veineuse lente de la solution à 5 ou 2,5 % entraîne d'abord une synchronisation des tracés de repos avec ralentissement des rythmes corticaux ; l'augmentation de la dose fait apparaitre une décharge de pointes généralisées, en même temps que se développe une crise de grand mal. Par ailleurs, l'injection de Cardiazol entraîne une irradiation des potentiels évoqués qui sont de grande amplitude et prennent l'aspect de véritables pointes.

- Ce puissant pouvoir convulsivant a conduit à proposer l'emploi du Cardiazol pour provoquer des crises épileptiques artificielles dans un but thérapeutique (Von MEDUNA, 1932) chez les schizophrènes et surtout les mélancoliques.

Mais surtout il a été introduit comme activateur en électroencéphalographie (KAUFMANN, MARSCHALL, WALKER, 1947 - CURE, RASMUSSEN, JASPER, 1948).

L'injection lente de la solution à 5 %, associée à la S.L.I. permettait à REMOND, GASTAUT, ROGER, dès 1949, d'affirmer le diagnostic de comitialité dans 40 % des cas où le tracé simple ou avec hyperpnée ne pouvait le faire. Il est cependant moins utilisé en raison de l'importance des modifications végétatives accompagnant son injection.

- Le BEMEGRIDE ou MEGIMIDE (ethyl - méthyl glutarimide)

- Substance de synthèse, cristalline, incolore, soluble dans l'eau à 1 ou 2 %, elle a d'abord été étudiée par SHAW (59) en 1954 , qui a mis en évidence son activité antagoniste des barbituriques qui est en fait liée à son action stimulante sur le système nerveux central. D'autres auteurs ont confirmé ces faits (MERCIER, La BARRE, GRASS) mais surtout J. DELAY et J. MERCIER ont insisté sur son action épileptogène . Avant de l'étudier plus particulièrement, notons encore avec COIRAULT et coll. (12) une action neurostimulante périphérique.

Ses propriétés pharmacologiques, jointes à une faible toxicité, et une élimination rapide, l'ont fait utiliser comme antagoniste des barbituriques, en particulier dans le traitement de l'intoxication barbiturique, comme neurostimulant périphérique et antalgique (névrite), mais surtout comme activateur en électroencéphalographie.

- L'injection lente de Mégimide provoque au repos l'apparition progressive d'une synchronisation lente des tracés. Cette tendance à la synchronisation, de même que l'amplitude des ondes lentes , s'accroît en même temps que la dose injectée. Des bouffées spontanées de pointes ondes généralisées à l'ensemble du cortex apparaissent, suivies plus ou moins rapidement d'une crise de grand mal.

L'injection plus rapide provoque l'apparition d'une crise avant que ne soit dessiné le ralentissement du tra Les modifications sont donc identiques à celles obtenues avec le Cardiazol ; il en est de même de l'action de la M gimide sur les potentiels évoqués.

- L'utilisation de la Mégimide comme activateur en électroencéphalographie a fait l'objet de publications de DELAY et VERDEAUX, GASTAUT, COURJON (17), COIRAULT. Avec des doses de 1,5 à 5 mg/kg suivant la méthode de DELAY et VERDEAUX (20), la Mégimide permet d'obtenir, chez des suje comitiaux à tracés normaux au repos ou sous stimulation p la lumière ou l'hyperpnée, des bouffées synchrones de poi tes ondes, ou des foyers focalisés, un seuil myoclonique abaissé.

La comparaison avec l'activation par le Cardiazol montre une utilisation plus facile du fait de l'absence d modifications végétatives, des résultats sensiblement ide tiques. Il existe (COURJON - 16) -) un rapport assez constant dans les proportions entre doses efficaces de Ca diazol et Mégimide (1 mg/kg de Mégimide pour 3 mg/kg de Cardiazol) ; le seuil myoclonique moyen à la Mégimide éta de 3 mg/kg.

- La PICROTOXINE a aussi une action convulsivante, mais qui ne peut être utilisée en électroencéphalographie car elle est plus lente et de plus longue durée.

2° - Les MEDICAMENTS PSYCHOTROPES -

On désigne ainsi l'ensemble des substances chimiques, d'origine naturelle ou artificielle, qui ont un tropisme psychologique c'est à dire qui sont susceptibles de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de modifications.

Leur action sur l'activité électrique cérébrale est variable ; les modifications qu'elles entraînent peuvent aboutir pour certaine à une activité épileptogène. Nous discuterons cette action dans le chapitre de ce travail consacré aux drogues psychotropes, en les envisageant suivant la classification établie par DELAY.

Rappelons seulement ici les éléments de cette classification en ne retenant que les drogues présentant un certain risque épileptogène ;

- Les PSYCHOLEPTIQUES exercent une action déprimante ou sédative sur l'activité centrale ; ce sont :
  - Les hypnotiques, les sédatifs parmis lesquels le Chloralose possède une action épileptogène.
  - Les tranquillisants.
  - Mais surtout les neuroleptiques qui appartiennent à 3 groupes :
    a) - Les Phénotiazines, dont le chef de file la Chlorpromazine nous retiendra particulièrement.
    b) - Les extraits de Rauwolfia.
    c) - Les Butyrophénones, parmi lesquelles le 2028 s'est révélé être un activateur de l'E.E.G.

- Les PSYCHOANALEPTIQUES ont une action stimulante ou ex
tatrice. Ils comprennent :
. Les Psychotoniques.
. Les Thymoleptiques, dans le groupe desquels se trouv
l'Imipramine et le 7162 RP , deux dérivés de l'Imino
benzyle qui ont une nette action épileptogène.

- Les PSYCHODYSLEPTIQUES, substances perturbatrices ou d
viatrices de l'activité mentale, nous retiendrons moin

3° - Les DERIVES MORPHINIQUES et ALCALOÏDES de L'OPIUM -

Ils ont surtout chez l'animal une action convulsiv
te. L'injection de Morphine à des doses variant de 50 à
100 mg/kg provoque l'apparition de crises corticales gén
ralisées.

Chez l'homme, aux doses normalement utilisées, app
raissent surtout après une utilisation de longue durée d
modifications électroencéphalographiques constituées par
diminution d'amplitude des rythmes corticaux et l'appari
d'ondes lentes indépendamment de tout sommeil.

Cependant en chirurgie l'observation d'accidents
convulsifs après injection, en particulier de Dolosal, n
pas exceptionnelle surtout sur des terrains fragilisés.

4° - Les MEDICATIONS LOCALES -

- La COCAÏNE (ARDUINI et TERZUOLO, MERCIER) semble plutô
avoir une action protectrice vis à vis de l'E.C. bien
quelques auteurs aient signalé après son injection l'a
parition de phénomènes convulsifs.

- La PROCAINE a un certain pouvoir épileptogène.

Chez l'animal, VERDEAUX et MARTY ont montré que l'injection sous-cutanée de quantité suffisante (5 cc. à 2 %) entraîne une synchronisation du tracé et même des manifestations convulsives ; l'injection intra-veineuse entraîne des décharges généralisées de pointes ondes de longue durée.

Chez le sujet normal, l'injection intra-veineuse de 20 cc. de Novocaïne ne détermine pas de modifications électroencéphalographiques (PASSOUANT et MINVIELLE).

SOREL et LEJEUNE ont étudié l'activité épileptogène des autres anesthésiques locaux de synthèse. Elle est constante, mais plus ou moins marquée ; elle est surtout nette avec la Xylocaïne, la Maxicaïne et la Pentocaïne.

5° - Les MEDICAMENTS à ACTION NEUROVEGETATIVE -

Dans ce groupe 2 corps sont particulièrement intéressants à envisager : l'Acetylcholine, l'Adrénaline. D'une part ils semblent posséder une action épileptogène propre, d'autre part leur rôle parait déterminant dans le mécanisme d'action centrale de certaines substances, et en particulier de certaines drogues convulsivantes ; nous discuterons ce rôle de "médiateur chimique central" dans un chapitre ultérieur.

- L'ACETYLCHOLINE

A des doses de 1 à 2 mg/kg, doses utilisées en thérapeutique, l'Acétylcholine entraîne une désynchronisation passagère de l'E.E.G. mais n'a pas d'effet convulsivant.

Cependant l'injection par voie veineuse de 20 à 50 mg. d'Acetylcholine à des sujets présentant un pet mal aggrave le tracé électrique avec ou sans corollai clinique. De même l'injection intrac[illegible]ternale ou l'ap cation locale sur le cortex fait apparaitre une activ de pointes. Si à des doses massives (8 à 30 mg/kg) le modifications de l'E.E.G. sont très importantes et s'a compagnent de crises convulsives, il semble pour GAST qu'elles doivent être rattachées à l'anoxie cérébrale cutive à l'action cardioinhibitrice.

- Les Anticholinestérasiques

Ils ont expérimentalement une action désynchron sante de l'activité électrique cérébrale du chat et d lapin. En application locale sur le cortex, ESERINE E PROSTIGMINE facilitent la réponse convulsive à divers substances. L'administration au lapin de la diisoprop fluorophosphate par voie carotidienne entraîne pour c tains auteurs des manifestations convulsives.

- Chez l'homme, les mêmes corps chimiques n'ent nent de modifications E.E.G. qu'à des doses supérieur 1 à 2 mg. par jour : cependant aux doses thérapeutiqu ils aggravent les tracés de comitialité.

- L'ADRENALINE

Chez l'animal, différents auteurs (MINZ, ALBE, FESSARD, BUSER) signalent un effet activant sur l'E.E de repos et après diverses stimulations : augmentatio de l'amplitude et de la fréquence des rythmes cortica potentialisation du cardiazol et des ses effets convu sivants. ROTHBALLER, en application locale sur le co a obtenu des décharges épileptiques.

- Chez l'homme GIBBS et coll. ne signalent une accélération de fréquence et une augmentation d'amplitude que pour des doses élevées (5 mg. I.V), l'action de l'Adrénaline se faisant par stimulation de la formation réticulée (BONVALLET, CELL, HIEBEL - (6) -).

L'action activatrice de l'Adrénaline et de la Noradrénaline sur l'électrogénèse cérébrale est en fait discutée et n'est admise que par certains auteurs (DUFF, HUTCHINSON, GRINKER et SEROTA).

- Nous n'insisterons pas sur l'ATROPINE qui en général a une action normalisatrice sur les tracés perturbés, mais MINVIELLE, CADILHAC et PASSOUANT ont noté qu'une dose de 0,75 mg. I.V. active les foyers temporaux.

- Quant à l'EPHEDRINE , elle a comme les amphétamines, que nous envisagerons dans le cadre des psychotoniques, une action désynchronisante sur l'E.E.G.

-:-

II - De nombreux MEDICAMENTS UTILISES EN PATHOLOGIE GENERALE possèdent un POUVOIR EPILEPTOGENE -

TROIS grands groupes se dégagent de leur étude .

A - LES MEDICAMENTS à ACTION ESSENTIELLEMENT CARDIOVASCULAIRE ;

Les analeptiques cardio-respiratoires.

Beaucoup d'entre eux peuvent apporter des modifications importantes de l'E.E.G. parfois paroxystiques avec traduction clinique.

1° - Parmi les DERIVES XANTHIQUES, deux nous intéressent : la Caféïne et son homologue inférieur : la Théophylline.

- La CAFEINE (1 - 3 - 7 trimethylxanthine)

- Chez l'Animal, à des doses de 1 à 3 mg/kg l'injection I.V. de Caféïne entraîne l'apparition d'une activité électrique corticale et sous-corticale rapide (35 à 45 cycles/s.) et de bas voltage. A dose plus forte, (40 à 50 mg/kg) la Caféïne fait apparaitre une activité critique épileptique généralisée.

Ce déclenchement d'une activité rapide et l'augmentation des réponses évoquées au niveau mésencéphalique alors que toute influence corticifuge a été éliminée par coagulation diencéphalique, permet à M. JOUVET, J. COURJON et coll (31) de localiser cette action essentiellement au niveau de la réticulée.

Par ailleurs la Caféine possède une action corticale directe signée par l'activation de la préparation diencéphalique et du cortex isolé.

COIN et coll. ont, au cours de l'expérimentation animale, déclenché des crises convulsives typiques par la Caféïne.

- Chez l'homme, l'injection I.V. de 0,50 gr. de Caféïne provoque chez le sujet normal des modifications du tracé E.E.G. avec augmentation de la fréquence et diminution de l'amplitude.

- La THEOPHYLLINE (1 - 3 dimethylxanthine).

- Chez l'Animal, JAQUIER (28), HAHN, MERCIER ont montré que l'injection intrapéritonéal (chez le rat) de 0,10 à 0,20 de Théophylline entraîne une hyperexcitabilité une tachypnée, des convulsions violentes. Non seulement elle ne protège pas contre le choc électrique, mais elle

abaisse le seuil de l'E.C. et exerce un effet favorable sur la production des crises audiogènes (J. MERCIER).

Les diverses formes de Théophylline semblent convulsivantes : l'Aminophylline (Théophylline éthylène diamine) provoque chez le lapin une activité de pointes à 13 cycles/s. de haut voltage (JOHNS, BALES et MINWICH). Cette action convulsivante signalée en thépapeutique n'a cependant pas , à notre donnaissance, donné lieu à des publications.

2° - DIETHYLNICOTAMIDE

- A une action convulsivante certaine mise en évidence chez l'animal et qui se ferait à un niveau sous cortical (DRIESEN)

- Chez l'homme, elle a fait l'objet d'une étude de REMOND et GASTAUT qui l'ont utilisée, associée ou non, au Cardiazol, comme activateur en électroencéphalographie (epitest de REMOND et GASTAUT - (55) -).

3° - Le CAMPHRE

- Chez l'animal, son application sur le cortex fait apparaitre des crises focalisées. Son injection intrapéritonéale chez le rat provoque sur l'E.E.G. (GASTAUT) d'abord une hypersynchronisation , puis l'apparition de pointes ondes diffuses suivie rapidement du déclenchement d'une crise convulsive généralisée.

- Chez l'homme, l'injection I.V. de 0,5 à 1 cc. d'Hexetone (somère du camphre entraîne une augmentation progressive de l'amplitude des potentiels cérébfaux pouvant aboutir à une activité convulsive (GIBBS et LENNOX).

4° - La LOBELINE

BUGNARD et coll. ont montré que chez l'homme l'injection I.V. de 0,1 mg/kg de Lobeline activait nettement le tracé de comitialité.

5° - L'HYDERGINE

Dérivé dihydrogène de l'ergotoxine de l'ergot de Seigle, elle est utilisée pour ses propirétés adréno et sympathicolytiques. Plus récemment elle a été introduite comme élément de coktails lytiques.

Son action sur l'E.E.G. et les comitialités a été étudiée par PASSOUANT et MINVIELLE (48). Ces auteurs ont montré qu'elle aggravait les tracés électroencéphalographiques des malades présentant une comitialité en faisant apparaitre soit des bouffées hypersynchrones, soit des paroxysmes avec décharges de pointes dans 3/4 des cas et en particulier chez des malades qui présentaient des troubles vasomoteurs. De même, ils ont vu apparaitre chez des sujets migraineux et au cours des syndromes subjectifs post-traumatiques (5 sur 23 cas) de courts paroxysmes hypersynchrones. Ces auteurs suggèrent une action vasomotrice centrale à l'origine de cette activité sur l'électroencéphalogramme de l'Hydergine.

Si l'action convulsivante de ces divers médicaments est en pratique rarement retrouvée en clinique, ces données permettent d'affirmer qu'ils ont un certain pouvoir épileptogène pouvant se révéler avec l'utilisation de doses fortes ou chez des sujets à seuil myoclonique abaissé.

B - L'ESSOR de la THERAPEUTIQUE HORMONALE. a permis l'apparition d'accidents neuropsychiatriques, et enparticulier convulsifs, au cours de l'utilisation notamment de dérivés cortisoniques.

1° - Rappelons d'abord l'action convulsivante de l'INSULINE :

Si l'injection I.V. d'Insuline n'apporte pas de modification au tracé E.E.G. du sujet normal, elle aggrave nettement les tracés de comitialité.

De nombreux travaux ont été consacrés aux perturbations électroencéphalographiques au cours de l'hypoglycémie; ils ont montré que l'action convulsivante de l'Insuline n'était sans doute que la conséquence des perturbations métaboliques et finalement relevait d'un mécanisme anoxique. Nous aurons l'occasion d'y revenir plus longuement.

2° - Les HORMONES CORTICOSURRENALIENNES - l'A.C.T.H.

A côté des manifestations psychiatriques qui ont suscité de nombreuses études, les hormones corticosurrénaliennes peuvent être responsables d'accidents convulsifs.

- L'expérimentation chez l'animal :

Chez le rat une injection unique d'A.C.T.H. entraîne un abaissement du seuil cardiazolique et une augmentation de l'amplitude du tracé.

MONNIER (41) a constaté chez le lapin que l'injection de doses uniques d'A.C.T.H. détermine dans un premier temps l'apparition de bouffées rapides irrégulières, suivies d'un ralentissement diffus avec synchronisation des rythmes corticaux et thalamiques ; la Cortisone injectée au lapin dans les mêmes conditions fait apparaitre des ondes lentes.

GASTAUT et ROGER (56), en 1951 n'ont noté chez le chat que peu de m odificationq du tracé E.E.G. par la Cortisone, mais un raccourcissement de la période réfractaire à 2 stimuli.

WOODBURY, COSTA et BONNY CASTEE, le premier chez le rat, les seconds chez le chien, ont montré que la Cortisone abaissait le seuil convulsivant à l'E.C. à l'opposé de la Doca qui l'élève. L'A.C.T.H. abaisse le seuil élevé par la Doca.

- Chez l'homme :

Des crises convulsives ont été rapportées par de nombreux auteurs au cours de l'utilisation de Cortisone ou d'A.C.T.H. GOULON et AUBERT (26) ont relevé 21 cas dans la littérature ; LAURAS (32), en 1960, en étudie une trentaine.

Des constatations faites par ces auteurs on peut retenir :

- L'A.C.T.H. et la Cortisone sont pratiquement également responsables ;
- Les crises convulsives sont apparues avec des doses très variables, aussi bien au début qu 'en cours de traitement ;
- Aucun parallèlisme n'existe entre l'apparition des manifestations convulsives et des troubles psychiques, puisque 4 seulement des 21 cas rapportés par GOULON ont présenté des manifestations psychiques.

Des constatations électroencéphalographiques ont été faites, en particulier par DEBRE et coll. Chez 74 enfants traités aux dérivés cortisoniques les auteurs ont

relevé 38 fois un tracé anormal avec bouffées d'ondes lentes localisées, spontanées ou apparaissant à la S.L.I.

. HOEFER et GLASER ont fait les mêmes constatations chez 15 malades traités par l'A.C.T.H. et chez lesquels le tracé E.E.G. a montré l'apparition , 3 à 5 jours après le début du traitement, d'un ralentissement du rythme alpha, de bouffées lentes à 3 à 7 cycles/s. , de pointes dans un cas.

. Notons cependant que certains auteurs (FRIEDLANDER et ROTTGER (23), SHY, BRENDLER et coll. n'ont pas trouvé de modifications de l'E.E.G.

Le mécanisme de l'action épileptogène de ces hormones est discuté d'autant que l'A.C.T.H., comme le signalent KLEIN et coll. peut avoir un effet favorable sur une comitialité. On peut invoquer essentiellement le rôle de perturbation des métabolismes hydroélectrolytiques dûes au traitement et sur lequel nous reviendrons. Mais il faut aussi retenir le rôle du terrain , sur lequel insistent GOULON et AUBERT. Les malades qui ont présenté des accidents convulsifs au cours de la corticothérapie avaient parfois un tracé perturbé avant traitement. Par ailleurs, plusieurs étaient traités pour des collagènoses pouvant faire discuter la responsabilité de la maladie dans la genèse des crises convulsives.

Cependant WAYNE à l'examen anatomique d'un malade atteint de lupus érythémateux traité par la Cortisone et ayant présenté un état de mal comitial, n'a pas trouvé de lésion imputable à la collagènose.

Signalons enfin que l'injection intrarachidienne d'Hydrocortisone n'a pas, à notre connaissance, entraîné de manifestations convulsives, ce qui laisse supposer le peu de sensibilité directe du tissu nerveux aux hormones surrénaliennes.

L'hormonothérapie corticosurrénalienne, de même que l'emploi de l'A.C.T.H. peuvent être responsables d'accidents convulsifs sans qu'existent de rapport entre action épileptogène et doses utilisées : elle ne font souvent qu'accroitre l'aptitude épileptogène du malade.

3° - L'effet des HORMONES GENITALES a donné lieu à des études moins nombreuses.

Cependant si la Progestérone est douée de propriétés anticonvulsivantes, les Oestrogènes ont une action convulsivan qui se manifeste surtout par une aggravation de comitialités antérieures.

. JOHN et coo. (30) ont noté chez le lapin une aggravation des tracés électroencéphalographiques d'animaux épileptiques, et chez les animaux intacts un abaissement du seuil myoclonique par injection I.V. d'Oestrogènes à doses importantes.

.. Chez des sujets épileptiques, à doses thérapeutiques, ils ont noté aussi une augmentation des anomalies spontanées.

4° - L'utilisation des hormones et EXTRAITS THYROIDIENS n'a pas, à notre connaissance donné lieu à des accidents convulsifs. Nous n'avons trouvé aucune publication à ce sujet.

WOODBURY note que la Thyroxine et la Triiodotyroxine augment l'excitabilité cérébrale mesurée par le seuil à E.C.

ROHMER (57) n'a noté qu'une accélération de l'alpha au cours d'une intoxication accidentelle à la Thyroxine.

ROSS parle de sésynchronisation des tracés.

Il parait certain que la Thyroxine aggrave les comitialités. Les seules données portent donc sur des modifications de l'E.E.G.

- LES ACCIDENTS CONVULSIFS des THERAPEUTIQUES ANTI-INFECTIEUSES et ANTI-PARASITAIRES :

Ils ont fait l'objet d'une mise au point de MOLLARET et DUPONT (40)

- Ces auteurs isolent les accidents liés à l'antibiothérapie intrathécale:

L'action épileptogène locale par injection intrathécale ou par application sur le cortex avait déjà été mise en évidence pour les SULFAMIDES par JASPER et coll. chez l'animal, et par ECTORS et ASCHLOGH chez l'homme.

Dès 1945, JOHNSON et WALKER, HEACHAM et SMITH, PILCHEN, NEYMANN étudient l'action épileptogène, tant chez l'animal que chez l'homme, de la PENICILLINE en application sur le cortex, en injections intracysternale, intraventriculaire ou intrarachidienne. Les accidents convulsifs ne sont qu'un mode de traduction, plus ou moins grave, de l'intolérance locale à la Pénicilline qui peut prendre d'autres masques : simple réaction cytologique, atteinte méningo-radiculo-médullaire.

De nombreuses publications de convulsions au cours de traitements intra-rachidiens de Pénicilline, en particulier au cours de méningites purulentes à pneumocoques, ont été rapportées. Citons l'observation de SCHWOB, BONDUELLE et VERNAND, l'étude de DEBRE et coll. (18), la thèse de Mademoiselle DELHOMME, l'article de MONNET, les observations de FONTAN et VERGER.

La majorité de ces auteurs fait état de doses élevées (100.000 U), cependant le malade de SCHWOB ne recevait que 40.000 unités.

L'accident peut survenir après plusieurs jours de traitement, mais il est volontiers précoce apparaissant moins d'une heure après l'injection, après une phase d'algies rachidiennes et malaise général.

Si l'évolution est généralement rapidement réversible, un véritable état de mal peut s'installer et la mort survenir en quelques heures dans le collapsus. I. BERTRAND, qui a pratiqué l'étude anatomique du malade de SCHWOB, a constaté un oédème cérébral diffus, associé à des suffusions hémorragiques disséminées.

- La STREPTOMYCINE en injection intrathécale a donné au début de son utilisation des accidents identiques (CAIRNS, VALERGAKIN) ; mais les doses utilisées étaient trop importantes. Aucune publication récente ne signale avec des doses de 25 à 50 mg. d'accidents convulsifs.

La voie intra-rachidienne doit être réservée à des indications particulières : elle est possible pour la Streptomycine à faible dose ; elle est abandonnée pour les Sulfamides et doit l'être pratiquement pour la Pénicilline.

- Les ACCIDENTS de l'ANTIBIOTHERAPIE PAR VOIE GENERALE :

1- La PENICILLINE par voie générale est responsable de peu d'accidents neurologiques. Cependant, WALKER et JOHNSON, en 1946, mirent en évidence chez 51 sujets traités par Pénicilline administrée par voie générale des modifications de l'E.E.G. Plusieurs auteurs (HUMPHREYS, HAPMANN, FEINBERG CURPHEY, HUBER) ont rapporté des accidents convulsifs avec des doses peu importantes de Pénicilline. Ces accidents (BONNAND - (4) -) surviennent dans des tableaux de choc parmi lesquels certains ont été mortels, ce qui laisse supposer leur mécanisme allergique.

2°- Les accidents convulsifs dûs à la STREPTOMYCINE par voie générale sont encore plus rares. De plus, leurs conditions de survenue (tuberculose pulmonaire grave, méningite) rendent difficile leur interprétation.

3°- La toxicité nerveuse de la CYCLOSERINE a fait l'objet d'un premier rapport en 1955 (EPSTEIN et coll.)

- VALLADE, HUGONENQ et JUDE (61) ont fait, en 1959, une mise au point à partir de 30 publications francaises, des manifestations neuropsychiatriques engendrées par la Cyclosérine. Si les diverses statistiques donnent des chiffres relativement importants (10 à 15 % des malades traités), les accidents convulsifs ne se rencontrent que chez 2 à 3 % de ceux-ci. Dans l'ensemble des 30 publications étudiées par VALLADE, et qui groupent 2.000 malades traités, les auteurs ont noté 35 cas de crises convulsives.

- L'étude électroencéphalographique montre la fréquence des modifications des tracés.

Le plus souvent il s'agit d'un ralentissement des rythmes noté par plusieurs auteurs (JOLIVET, [illegible]VILLE et DREYFUS,-BRISAC (29) , NAYRAC et BEAUSSART (45), NAQUET, POULET) dans 50 % des cas ; moins fréquemment par d'autres auteurs (DASTUGNES VERAN), mais sans qu' existent de corrélations entre cet hypersynchronisme lent, parfois cependant en bouffées, et les accidents convulsifs. L'existence de tracés de type comitial est rarement observée.

- Les accidents sont favorisés par des doses élevées ; ils surviennent vers le 10ème ou 15ème jour ; ils sont peut-être plus fréquents chez la femme, mais surtout chez les sujets à fragilité neuropsychiatrique.

La réalité des crises convulsives au cours des traitements à la Cyclosérine justifie les traitements barbituriques préventifs surtout si existent des facteurs prédisposants.

4° - Les accidents convulsifs dûs à l'ISONIAZIDE :

Ils ont été envisagés dès 1953 par REILLY, KILLAM et coll. (54). Avec des doses élevées d'Isoniazide (40 mg/kg) ces auteurs ont provoqué des crises comitiales généralisées soit spontanément , soit par activation par la S.L.I

SCHALLEK et WALZ firent les mêmes constatations chez l'animal.

En fait le seuil convulsivant à l'Isoniazide parait très variable et des crises comitiales ont été publiées chez des sujets sans accidents comitiaux antécédents avec des doses de 0,20 à 0,50 gr. par 24 heures (MORERE, PAGES, VERAN, VILLARD).

D'autres auteurs (FETTERHOF et HOLMES (22,) DIENEMANN et SIMON, BUGE) rapportent des cas mortels : le malade de BUGE avait reçu une perfusion à l'I.N.H

Les données électroencéphalographiques sont pauvres En dehors des crises, le tracé n'est pratiquement pas perturbé par l'I.N.H. BENDA en particulier n'a pas trouvé de modifications nettes chez des malades soumis à des doses de 750 mg. par 24 heures.

Le mécanisme de l'action convulsivante de l'Isoniazide a fait discuter diverses hypothèses : action toxique directe, mécanismes allergiques , libération d'amoniaque, enfin rôle d'une carence en pyridoxine qui intervient plus certainement dans les polynévrites à l'Isoniazide. Comme pour ces dernières, VILLARD (65) à la suite de KLINGHARDT insiste sur les effets nocifs de l'Isoniazide chez l'alcoolique.

L'action convulsivante de l'Isoniazide peut donc se révéler aux doses thérapeutiques chez des sujets sans antécédents comitiaux, mais souvent éthyliques chroniques. L'installation d'un traitement barbiturique permet généralement de continuer la thérapeutique (VILLARD). Mais rappelons que des accidents mortels ont été publiés et que d'autre part la reprise du traitement à l'Isoniazide peut être suivie d'une réapparition des phénomènes convulsifs (VERAN).

5°- Citons enfin les rares observations publiées d'accidents convulsifs au cours du traitement par le CHLORAMPHENICOL, les TETRACYCLINES (ECTORS), le P.A.S. (BRUN, VIALLIER).

Nous avons recueilli une observation de comitialité ancienne réactivée après plus de 20 ans par la mise en route d'un traitement par P.A.S. injectable.

6°- Dans le cadre des thérapeutiques anti-infectieuses et anti-parasitaires il faut encore noter l'action activatrice, étudiée chez l'animal le plus souvent, des médicaments suivants :

- l'AMINOPHENAZONE (PYRAMIDON) qui entraînerait chez l'animal une activation E.E.G. comparable à celle du Cardiazol (DRIESSEN).
- Les médicaments du groupe de la QUINOLEINE : Quinine, Quinidine, Chloroquine, qui activerait l'E.E.G.
- L'ACRIDONE, proche de la Quinacrine, et qui a chez l'animal des propriétés convulsivantes en injection ou application sur le cortex.

D - L'ALCOOL et L'ANTABUSE -

Il n'est pas dans notre intention d'étudier ici le problème complexe des rapports entre épilepsie et alcoolisme.

- Le ROLE PROVOCATEUR de l'ALCOOL sous forme d'intoxication aigue est connu depuis des siècles. Des études E.E.G. ont été faites (GIBBS et LENNOX, ENGEL et ROSENBAUM) mettant en évidence le ralentissement des rythmes provoqués par l'intoxication alcoolique aigue.

Par ailleurs tous les malades présentant un alcoolisme chronique et une épilepsie ne peuvent être classés dans une même catégorie. Retenons simplement les notions essentielles dégagées par PLUVINAGE (53) de l'analyse de nombreux travaux cliniques et électroencéphalographiques (COURJON et PERRIN (50), DELAY, VERDEAUX, CHANOIT (19) -). L'alcoolisme est souvent un facteur d'aggravation d'une comitialité antérieure, mais il peut être capable, à lui seul, de provoquer des accidents épileptiques.

Un dernier point, sur lequel nous reviendrons, doit être envisagé : la survenue de crises convulsives après sevrage brusque d'alcool.

- Le problème qui nous intéresse plus directement ici est celui de L'ACTION de l'ANTABUSE sur l'ACTIVITE ELECTRIQUE CEREBRALE.

Utilisé depuis 1948 (JACOBSEN -(27)-) dans les cures de dégoût, le Tétraméthylthiourame disulfure entraîne avant tout des symptomes de type cardiovasculaire et respiratoire. Cependant son action sur l'activité électrique cérébrale a fait l'objet de quelques travaux :

BUSSE et coll.(8), BOCHNICK et WULLSTEIN ont montré chez l'homme que l'antabuse aggravait systématiquement les tracés déjà altérés mais qu'il ne modifiait que rarement les tracés normaux avant la cure. PEDERSEN (49) fait les mêmes constatations et rapporte deux cas de crises comitiales ; il conclut à la nécessité d'une prudence et d'une surveillance stricte dans l'emploi du Disulfirame chez l'épileptique.

E - Parmi les SUBSTANCES VITAMINIQUES utilisées larga manu en thérapeutique, seule la THIAMINE mérite d'être retenue ici.

Sel de Thiazolium, elle intervient dans la transmission de l'influx nerveux en inhibant sans doute la cholinestérase ; vitamine [illegible], antibérique, elle est utilisée dans les syndromes neurologiques dont on admet l'origine carentielle : névrite, polynévrite, polyencéphalite de Gayet-Wernicke. Les doses, qui varient entre 50 et 100 mg. par jour, sont généralement bien tolérées.

Cependant diverses publications rapportent la possibilité de manifestations convulsives survenant au cours d'un choc grave, et parfois mortel, consécutif à son utilisation surtout I.V (MOURIQUAND, CHARONNAT, BARAZZONE). La phase convulsive du choc thiaminique a été retrouvée par ces auteurs chez de nombreux animaux, elle précède une paralysie respiratoire et l'arrêt cardiaque. L'E.E.G. montre de grosses modifications du tracé E.E.G. Le mécanisme de ce choc est discuté (LECHAT - (33)-) ; réaction allergique sous-cutanée ; sensibilisation des centres à l'Acéthylcholine.

Si cet accident est rare, il doit faire cependant n'employer qu'avec prudence la voie intra-veineuse au cours de la vitaminothérapie B1.

F - Nous citerons enfin un certain nombre de substances responsables, dans certaines conditions, d'accidents convulsifs :

- Les SUBSTANCES de CONTRASTE IODEES :

D'une part leur injection intravasculaire provoque des modifications électroencéphalographiques , avec parfoi apparition de pointes (MELIN (38), FOLTZ).

D'autre part, un nouveau produit de contraste, le Monoiodométhanosulfonate de Sodium (METHIODAL), utilisé par voie rachidienne,peut par contact avec l'encéphale entraîner des crises épileptiques.

WORINGER en rapporte un cas sur 500 examens , LAYANI 2 cas sur 50. Ses indications et son mode d'utilisation sont donc précis ; il doit être réservé au diagnostic des compressions médullaires basses.

- Les MOUTARDES à l'AZOTE s'avèrent convulsivantes chez l'homme et chez l'animal (FRENCH)

- Les SUBSTANCES RADIOACTIVES déterminent en application sur le cortex du lapin l'apparition de pointes de 3 à 5 cycles/s. (SAWA).

- Quant aux accidents convulsifs dûs au STALINON, ils s'intègrent dans le tableau d'une encéphalopathie toxique dont ils ne sont qu'un symptome. ALAJOUANINE (1) en rapporte 23 cas sur 210 observations d'intoxication .

Nous avons envisagé brièvement un certain nombre de substances chimiques utilisées en thérapeutique générale ou plus spécialement neuropsychiatrique, et dont l'effet thérapeutique peut s'accompagner d'une action convulsivante.

Pour la majorité de ces médicaments, le risque épileptogène est cependant peu important et doit être en pratique surtout redouté dans certaines conditions d'utilisation : doses fortes , traitement prolongé, voie d'injection inhabituelle, facteur favorisant intervenant en abaissant le seuil convulsivant, alcoolisme en particulier.

Cette classification nous permet de situer dans le cadre général de ce que l'on peut nommer "les épilepsies médicamenteuses" le problème qui nous interesse plus particulièrement des accidents convulsifs et des modifications paroxystiques de l'E.E.G. au cours de l'utilisation des médicaments psychotropes.

C H A P I T R E II

CONVULSIONS et MODIFICATIONS PAROXYSTIQUES de l'E.E.G. SOUS l'INFLUENCE de MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

Le nombre sans cesse croissant de substances capables de modifier l'activité mentale, l'apparition de manifestations convulsives au cours de l'utilisation expérimentale et clinique de certaines d'entre elles, la recherche de corrélations entre l'état fonctionnel du cerveau et l'aspect électroencéphalographique, expliquent l'abondance des travaux discutant les modifications de l'activité électrique cérébrale sous l'effet des médicaments psychotropes.

Nous voudrions dans ce chapitre faire la synthèse des travaux qui nous permettent, pour chacune des principales drogues de ce groupe, d'apprécier le risque épileptogène. Nous les envisagerons en suivant la classification de J. DELAY et mentionnée au chapitre précédent.

I - LES PSYCHOLEPTIQUES

Pratiquement dans ce groupe, seuls les neuroleptiques nous interessent ; nous n'avons pas à envisager ici l'action électroencéphalographique des anesthésiques, des barbituriques, des hypnotiques non barbituriques et des divers sédatifs , nous réservant cependant de discuter dans un chapitre ultérieur l'action épileptogène créée par leur sevrage brutal. Disons seulement que les tracés E.E.G. enregistrés au cours de l'utilisation de ces médicaments sont sensiblement identiques à ceux que l'on peut enregistrer chez l'homme pendant les différentes phases de l'endormissement et du sommeil profond.

Avant d'envisager le vaste groupe des neuroleptiques, nous devons dire un mot des modifications E.E.G. apportées d'une part par le Chloralose, d'autre part par les Tranquillisants :

Le CHLORALOSE :

Substance sédative, le Chloralose possède cependant des propriétés activantes particulières, étudiées dans la thèse de MARTY (140) inspirée par VERDEAUX et à laquelle nous nous rapportons .

- Ches l'animal : le Chloralose confère des propriétés sensibilisantes vis à vis des stimuli les plus variés, épileptogènes ou non (MORUZZI) ; cependant un certain nombre d'expériences (BARANY, TIFFENEAU, BONVALLET) permettent de nuancer ce caractère stimulant. Il ressort de l'étude des potentiels évoqués que la Chloralose , comme les anesthésiques, augmente la durée du cycle d'excitabilité corticale et que, comme les substances convulsivantes, il augmente l'excitabilité des neurones. Cette double action avait fait supposer un double mécanisme : action déprimante sur le cerveau, excitante sur la moëlle.

- Chez l'homme, il fut utilisé comme sédatif, puis comme activateur en électroencéphalographie. VERDEAUX et MARTY ont montré qu'il activait les tracés de comitialité déterminant l'apparition ou entraînant la multiplication des pointes, en particulier au cours du petit-mal.

Les TRANQUILLISANTS :

On peut classer sous le nom de Tranquillisants un certain nombre de substances non neuroleptiques et dont le but est de ramener ou de maintenir le sujet dans un état d'équilibre psychique harmonieux. Peuvent entrer dans ce groupe : le Carbamate de Méthyl Pentynol (N-OBLIVON), l'Azacyclonol (FRENQUEL), l'Hydroxyzine, la Benactyzine, le Méprobamate (EQUANIL), et d'autres corps chimiques à action voisine.

De l'ensemble des travaux existants sur leur activité E.E. nous pouvons conclure avec COIRAULT (86) qu'ils peuvent se classer en deux groupes :

Le premier groupe est caractérisé par l'absence d'effet appréciable dans les conditions d'analyse visuelle courante.

Dans le deuxième groupe, les modifications E.E.G. observées sont celles qui accompagnent l'endormissement ou le sommeil.

On peut donc considérer que les tranquillisants font partie des médicaments qui synchronisent l'électrogénèse corticale, sans avoir d'action convulsivante.

Les NEUROLEPTIQUES :

Les neuroleptiques sont différenciés des hypnotiques et des tranquillisants par DELAY et DENIKER suivant 5 critères :

- action psycholeptique, sans action hypnotique.
- action inhibitrice à l'égard de l'agitation, de l'excitation, de l'agressivité, réduction des états maniaques.
- action réductrice des psychoses délirantes cliniques et expérimentales.
- importance des manifestations neurologiques, neurovégétatives et extrapyramidales.
- prédominance d'action sur les centres hypothalamo-réticulaires.

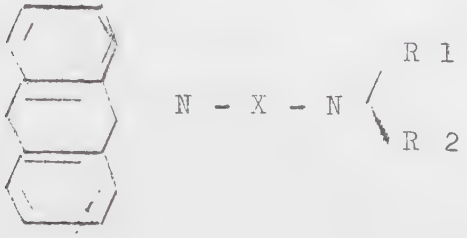
Les caractères généraux étant définis, nous n'insisterons pas à propos de chaque drogue sur ses propriétés pharmacodynamiques ; nous n'envisagerons que les faits expérimentaux, cliniques et les études E.E.G. en rapport avec une éventuelle action épileptogène.

Les neuroleptiques comprennent un grand nombre de médicaments que l'on peut , par leur origine chimique, séparer en 3 groupes :

les dérivés de la Phénotiazine,
les Alcaloïdes du Rauwolfia,
les Butyrophénones.

LES AMINES DERIVES DE LA PHENOTIAZINE -

Ces substances répondent en effet à la formule générale suivante :



L'étude des dérivés de la phénotiazine a conduit d'abord à isoler des c corps aux propriétés antihistaminiques et antiparkinsoniennes dont le type est la PROMETHAZINE ou Phénergan.

Il présente une action antiépileptique qui a été signalée par DIDIER, mais qui a surtout fait l'objet d'une étude de BONNET et LAROCHE (129)

Sur 20 cas de malades présentant une comitialité avec troubles psychiques divers, les auteurs notent une lente amélioration de la comitialité par le Phénergan ; ils conseillent de réserver cette médication aux épilepsies graves, rebelles aux thérapeutiques classiques et entraînant des désordres mentaux.

Paradoxalement, l'E.E.G. a montré une aggravation du tracé avec ralentissement du rythme fondamental et augmentation des anomalies spécifiques. Les mêmes auteurs ont fait des constatations E.E.G. identiques pour un neuroleptique phénotiazinique majeur, dont nous reparlerons : la Prochlorpemazine.

La Chlorpromazine est le chef de file de ce groupe dont nous allons envisager les différents éléments en suivant la classification de LAMBERT et PERRIN, établie en fonction de l'activité psychiatrique particulière de chaque drogue.

1° - La CHLORPROMAZINE (4560 RP - LARGACTIL)

Généralités

Le Chlorhydrate de Chloro 3 (Diméthylamino 3 Propyl) - 10 Phénothiazine a été synthétisé en 1959 par CHARPENTIER. Il se présente sous forme d'une poudre blanche, cristalline, non hygroscopique, se colorant à la lumière vive ; le pH de la solution à 5 % est compris entre 4 et 5.

De l'étude pharmacodynamique de ce corps , il faut retenir - à côté des effets hypotenseur, hypthermisant et faiblement antihistaminique - d'une part son action sur le système nerveux autonome : il se comporte comme un sympathicolytique, parasympathicolytique et spasmolytique ; d'autre part son action sur le système nerveux central : sa fonction essentielle réside en effet dans une "dépression centrale" importante avec assoupissement, absence de réaction vis à vis de certains stimuli ; potentialisation des anesthésiques locaux ou généraux, des hypnotiques, analgésiques ; disparition momentanée des réflexes conditionnés ; action antiémétique remarquable.

Etant donné les actions multifocales de ce corps, on conçoit qu'il trouve son utilisation dans divers domaines thérapeutiques (anesthésiologie, traitement des états de choc, hibernation, traitement antiémétique) et que la plupart des syndromes psychiatriques bénéficie de son emploi.

Par ailleurs son utilisation à des doses de 100 à 200 mg. entraîne l'apparition d'un syndrome neurologique évoquant le Parkinson post-encéphalitique et qui a été étudié en particulier par DELAY et DENIKER ; il est propre aux neuroleptiques et particulièrement important avec certains dérivés (Prochlorpémazine, Thiopropérazine).

Action de la Chlorpromazine sur l'activité électrique cérébrale :

L'étude des modifications apportées à l'électrogénèse cérébrale par la Chlorpromazine a été entreprise par de nombreux auteurs ; les résultats sont d'ailleurs souvent contradictoires.

Parmi les travaux expérimentaux :

Notons d'abord ceux de Madame S. COURVOISIER, qui constate par la Chlorpromazine une protection des animaux vis à vis des convulsions provoquées par la

FUHRMANN observe que la Chlorpromazine n'a pas d'action protectrice sur l'épilepsie strychnique du lapin.

TERZIAN (182), toujours chez l'animal, note outre l'apparition de sommeil des réponses pointes-ondes à la S.L.I. après injection de Chlorpromazine.

Chez l'homme :

Dès 1954, des observations sont publiées de traitement d'état de mal comitial par la Chlorpromazine ; certaines publications (DAVID, BENDA, LAFON, FURTADO) rapportent son effet favorable sur la fréquence et l'intensité des crises. Les auteurs invoquent un effet potentialisateur de la Chlorpromazine vis à vis des anticomitiaux ; TERZIAN admet une action secondaire au sommeil, "qui comme le sommeil physiologique bloque ou diminue les manifestations extérieures de la crise convulsive".

Cependant un certain nombre de travaux font état de résultats inverses :

MONTASSUT, CHERTOK et LEROY (149), BIRD rapportent des observations de comitialités aggravées cliniquement et sur l'électroencéphalogramme par la Chlorpromazine.

Cette activation est retrouvée par SOUCACHET, DOUSSINET et d'ALTEROCHE (180), BALESTRIER (69), BONNET (78). Pour cet auteur elle est particulièrement nette lorsque le médicament est utilisé seul . Dans ces donditions, sur 8 malades, 6 fois fut constatée une aggravation (crises plus fréquentes ou installation d'un état de mal) ; l'existence et la continuation d'un traitement anticomitial régulier rendent bien moins apparente cette activation, seulement manifeste dans le cas d'épilepsie interse et évolutive ; les épilepsies éteintes ne sont réveillées qu'inconstamment et après une cure très prolongée ; les absences comitiales ont suivi la même évolution que les crises généralisées.

L'action convulsivante de la Chlorpromazine chez des sujets indemnes est plus rarement mentionnée dans la littérature :

MASSEBOEUF, LEBASCLE et TEILHARD (130) rapportent une observation d'épilepsie à la phase opératoire d'une anesthésie avec Chlorpromazine.

SOUCACHET a relevé, sur 400 malades, 14 observations de crises comitiales au cours de traitements pratiqués chez des sujets sans antécédents comitiaux, mais 4 d'entre eux avaient subi une lobotomie.

LIDDEL et RITTERSTOL ont rapporté des faits identiques.

DELAY, DENIKER et ROPERT, au cours de cures prolongées de 300 psychoses chroniques, ont vu apparaitre 2 fois des crises comitiales chez des malades présentant des signes d'atteinte abiotrophique ou vasculaire.

BONNET rapporte 1 observation, BROUSSOLLE et ROSIER 3 observations cliniques.

Les modifications apportées par la Chlorpromazine suf l'E.E.G. sont nombreuses et d'interprétation variable.

Chez les épileptiques, l'effet activant de la Chlorpromazine sur l'E.E.G. a été noté par plusieurs auteurs (BENTE et ITIL, ROSSINI, BONNET) . Cet auteur en particulier retient une augmentation des anomalies spécifiques, une hypersynchronisation ; il constate que la forme électroencéphalographique, en particulier topographique, de l'épilepsie parait moins importante que l'intensité initiale des anomalies.

L'apparition d'anomalies de type épileptique représente un aspect majeur des modifications de l'E.E.G. sous l'effet de la Chlorpromazine, modifications qui ont été étudiées par divers auteurs et qui font discuter leur rapport avec l'amélioration clinique du malade (SCHNEIDER - (172) -). Peuvent être notés :

- diminution des réactions électroencéphalographiques aux stimuli extérieurs, et en particulier diminution de la réponse photomyoclonique ;
- ralentissement et augmentation de l'amplitude des rythmes de base ;
- apparition de rythmes pathologiques :

  dysrythmie diffuse ou temporale,

  modifications paroxystiques en voltage et fréquence pouvant aller jusqu'à des aspects franchement épileptogènes.

De l'ensemble des travaux E.E.G., on peut retenir que la Chlorpromazine provoque un tracé de somnolence ou de sommeil proche du sommeil physiologique (LAGET, LAPLANE) ,

souvent et surtout chez les épileptiques après une phase de facilitation (PASSONANT - (153) -).

Le mécanisme de cette action synchronisante de la Chlorpromazine sur l'E.E.G. a été étudié par HIEBELL, BONVALLET et DELL (116); TERZIAN (183), BOVET et LONGO : il ferait intervenir une dépression de la régulation au niveau de la réticulée de l'électrogénèse cérébrale, entraînant une diminution de la réaction d'éveil, jamais cependant complètement abolie.

L'activité épileptogène de la Chlorpromazine nécessite donc pour se révéler l'existence de certains facteurs :

- l'existence d'une comitialité antérieure est essentielle, l'étiologie, le caractère de cette épilepsie ne semblent pas avoir une influence importante ; les épilepsies du jeune seraient plus facilement activées par le traitement.
- même en l'absence de comitialité antérieure, il n'est pas rare de retrouver une cause de fragilité neurologique : lobotomie, artériosclérose cérébrale.
- La durée du traitement, la posologie ne jouent pas de rôle important ; par contre, l'activation serait plus fréquente au début du traitement où celui-ci entraîne une certaine somnolence.

En conclusion, on peut avec BONNET (129) admettre que la Chlorpromazine a d'une part une action sédative sur le seuil d'excitabilité nerveuse, d'autre part une action facilitatrice qui n'a de traduction clinique que chez des sujets comitiaux ou à fragilité neurologique.

2° - LES DERIVES DE GAUCHE

Quatre corps chimiques utilisés en clinique psychiatrique peuvent être classés dans ce groupe. Ce sont les Phénotiazines les plus sédatives spécialement efficaces dans le traitement des états anxieux, mais provoquant le maximum d'effets neuro-végétatifs.

Nous n'avons trouvé dans l'ensemble que très peu de publications concernant leur activité sur l'électrogénèse cérébrale.

a) - La LEVOMEPROMAZINE (7044 RP - NOZINAN)

C'est la Méthoxy 3 (Méthyl 2 diméthylamino 3 propyl) - 10 Phénotiazine. Elle se présente sous forme de poudre blanche , sensible à la lumière qui la colore.

A l'opposé de la Chlorpromazine, elle possède une action antihistaminique très puissante ; elle est par contre plus faiblement antiémétique. Elle entraîne dans sa forme levogyre, particulièrement active et la seule utilisée en clinique, une dépression psychomotrice intense qui en fait un médicament de choix des états anxieux, syndromes mélancoliques. Elle est utilisée à des doses allant, suivant les indications, de 10 à 400 mg.

Nous n'avons retenu dans l'étude de son action épileptogène que 2 publications intéressantes :

LAMBERT et coll. chez 3 malades épileptiques mis à la Lévomépromazine en raison de troubles caractériels ont noté dans un cas une augmentation du nombre d'absence présentées par le malade.

BONNET, dans la thèse de LAROCHE (129) rapporte 5 observations de malades comitiaux mis à la Lévomépromazine pour des manifestations psychiatriques diverses :

Ces auteurs ont noté deux fois une activation clinique nett une fois une activation électrique importante, deux fois l'absence de modifications électriques.

La Lévomépromazine parait donc avoir une action activ trice proche de celle de la Chlorpromazine, peut-être un peu moins importante pour BONNET.

b) - Nous ne ferons que citer :
L'ACEPROMAZINE (PLEGICYL)
L'ALIMEMAZINE (THERALENE)
et le 7204 RP

Les modifications E.E.G. qu'ils entraînent n'ont pas donné lieu, à notre connaissance, à des études particulières il est probable qu'elles sont du même type (RISER - (163) -

c) - A côté des dérivés de gauche à chaîne latérale aliphatique, il faut rapidement envisager ceuxnà chaîne latérale - PIPERIDYL.

Deux corps présentent une formule chimique de ce type
- la MEPAZINE ou PACATAL,
- La THIORIDAZINE ou MELLERIL, qui seule nous retiendra.

Dérivé halogéné de la Piperidyl phénotiazine, elle contient en outre le radical S. cH_3 ; elle possède une action neuroleptique voisine de celle de la Chlorpromazine avec une tolérance excellente.

Dans aucune des publications essentielles (DELAY, RISER, REMY, SAUTER) n'est signalée d'activité E.E.G. particulière ; mais nous n'avons pas trouvé à son sujet d'étude E.E.G. précise.

FURTADO, même avec l'administration de fortes doses pendant une semaine n'a pas observé de modifications appréciable des rythmes E.E.G. normaux.

3° - LES DERIVES DE DROITE

Ils sont surtout actifs sur les états d'excitation et les syndromes schizophrèniques ; médicaments à forte action cataleptiqante, ils sont particulièrement responsables des manifestations neurologiques secondaires de type parkinsonien.

a) - Proches de la Chlorpromazine, deux corps chimiques n'ont en France qu'une faible diffusion en thérapeutique psychiatrique :

- La PROMAZINE ou SPARINE ne diffère de la Chlorpromazine que par l'absence de Cl. ; elle présente des propriétés voisines de cette dernière, mais les doses nécessaires sont plus élevées, supérieures à 1 g. Sans doute trouve-t-on là la cause d'accidents convulsifs qui paraissent fréquents :

VOEGELE (190), en 1957, rapporte 2 cas de maladies sans antécédents comitiaux ayant présenté au cours d'un traitement par la Promazine des crises comitiales.

REINERT (162), en 1959, étudiant 10 malades traités par la Promazine avec surveillance électroencéphalographique régulière, constate qu'avec des doses de 1 à 2 grammes par jour l'E.E.G. est perturbé ou aggravé et que peuvent apparaitre des crises comitiales . L'auteur établit un rapport entre l'apparition des crises et la rapidité d'augmentation des doses.

- La METHOPROMAZINE (MOPAZINE) , qui entre à faibles doses dans la composition d'un médicament sédatif, n'a pas, semble-t-il, donné lieu à des publications du même type.

b) - Deux corps chimiques à chaîne latérale pipérazinyle ont une utilisation beaucoup plus importante en thérapeutique psychiatrique :

- La PROCHLORPEMAZINE (TEMENTIL)

C'est le Chloro 3 (1 Methyl 4 Piperazinyl) 3 Propyl) 10 Phénotiazine. Isolée pour ses remarquables propriétés antiapomorphiniques, elle est douée d'un faible effet sédatif, d'une forte action cataleptisante. Médicament de l'agitation psychomotrice, elle a à doses de 20 à 150 mg. des propriétés antipsychotiques sur lesquelles, dès 1956, a insisté BROUSSOLLE.

Si la littérature est abondante quant aux manifestations neurologiques de type parkinsonien, qui accompagnent son utilisation, peu d'articles par contre envisagent son activité sur l'E.E.G.

DUC, MINVIELLE et DANAN signalent sur l'étude de 39 tracés recueillis chez 19 malades l'apparition d'une dysrythmie théta dans les régions temporales chez 4 malades, des bouffées d'ondes lentes à l'hyperpnée 3 fois, 2 fois des modifications globales type endormissement.

DURAND, GAVEZOTTI et LALISSE ont enregistré chez une fillette un tracé E.E.G. après un accident Stémétilien ils ont noté la présence de nombreuses ondes lentes à 3 cycles/s.monomorphes et généralisées.

VALLADE (186) signale un ralentissement marqué de l'E.E.G. avec surcharges lentes théta ou delta, mais pas de manifestation comitiale clinique, ni d'aggravation de comitialité antérieure.

L'étude de BONNET et LAROCHE (129) est la plus complète : elle porte sur 11 malades qui ont eu un traitement par la Chlorpromazine, puis la Prochlorpémazine :

Cliniquement de l'étude de 6 malades comitiaux, les auteurs déduisent que sous la Prochlorpémazine les épileptiques font moins de crises que sous Chlorpromazine, sans que la Prochlorpémazine semble avoir d'activité nette sur la fréquence des crises ; peut-être réduit-elle un peu cette fréquence. Par contre de leur étude E.E.G. les mêmes auteurs concluent que la Prochlorpémazine aggrave les tracés non seulement dans le sens d'un ralentissement des rythmes fondamentaux, mais aussi dans celui d'une activation électrique des anomalies spécifiques. Pour SCHNEIDER l'aggravation serait même plus importante qu'avec la Chlorpromazine.

Si la Prochlorpémazine ne semble pas avoir d'action épileptogène clinique, elle aggrave nettement les tracés E.E.G.

- La THIOPROPERAZINE

Elle diffère de la Prochorpémazine par la substitution à l'atome de cl. d'une chaîne sulfamidique ; elle possède une action cataleptisante majeure et est utilisée à des doses de 10 à 100 mg.

Les travaux consacrés à son étude (DELAY - (92), COIRAULT, PERRIN) ne font pas état de constatations E.E.G. particulières, en dehors de l'action synchronisante propre à ce groupe de médicaments et qui serait plus importante que celle de la Prochlorpémazine (VALLADE).

- Citons seulement le 6710 RP, corps voisin, sur l'activité E.E.G. duquel nous n'avons pas connaissance d'étude particulière.

Les neuroleptiques phénotiaziniques sont responsables de modifications (parfois paroxystiques) de l'E.E.G. témoignant de leur action synchronisante : l'apparition d'anomalies épileptiques spécifiques de même que le déclenchement de crises convulsives ne se rencontrent généralement que lors de l'utilisation des phénotiazines chez des sujets comitiaux ou présentant une fragilité neurologique. Cette action est plus importante pour la Chlorpromazine et la Lévomépromazine que pour les dérivés pipérazyniques.

B - LES EXTRAITS DU RAUWOLFIA : LA RESERPINE -

Si les propriétés sédatives du RAUWOLFIA sont connues depuis des siècles, l'isolement de la RESERPINE, extrait dont l'action sur le système nerveux central est essentielle et vient doubler l'action sur le système vasculaire, ne date que de 1952 (SCHLITTER). Ester résultant de la combinaison de l'acide réserpinique et d'une base dérivée de l'Indol, la Réserpine se présente sous forme de cristaux physiologiquement actifs à la dose de 1/10 mg/kg chez le lapin. En effet, l'injection intra-veineuse de Réserpine entraîne, après une phase de latence, une chûte tensionnelle, un ralentissement du pouls, un myosis, un assoupissement.

Cette action sédative est analogue à celle présentée par la Chlorpromazine.

L'étude électroencéphalographique

- a été réalisée chez l'animal (MONROE, MORIN, PASSONANT - (154) , TERZIAN - (181)-) : elle a montré l'absence de modifications notables. Celles-ci n'apparaissent chez le lapin

que pour des doses de 0,30 à 0,50 mg/kg (TERZIAN). Elles diffèrent de celles dûes à l'injection de Chlorpromazine : en effet si dans les donditions de repos, le tracé obtenu est un tracé de presommeil ou de sommeil, le sommail ainsi déterminé peut au contraire du sommeil par la Chlorpromazine être interrompu par n'importe quel stimulus ou même spontanément , faisant apparaitre à l'opposé un tracé d'activation. Ainsi peut-on expliquer pour TERZIAN que certains auteurs (RINALDI et HINWICH) aient obtenu sous Réserpine un tracé d'activation.

- Chez l'homme , les modifications E.E.G. dûes à la Réserpine ont fait l'objet d'études de MONROE, BENTE et ITIL (74), BORENSTEIN et DABBAH (80).

Une seule injection I.V. ne modifie pas le tracé, de même qu'un traitement prolongé par des doses faibles (1 mg) En revanche, un traitement prolongé à fortes doses fait apparaitre un ralentissement important des rythmes avec ondes theta ou delta en bouffées sans modification nette de l'amplitude (BENTE et ITIL). Les effets de la Réserpine sur l'électrogénèse cérébrale sont un peu différents de ceux de la Chlorpromazine : l'injection de la Réserpine après strychnisation prolongée entraîne une réduction considérable des phénomènes convulsifs et de l'activité E.E.G ; le mécanisme de l'action centrale des 2 médicaments parait différent : l'action de la Réserpine ne peut s'expliquer que par un double point d'impact thalamique et réticulaire (TERZIAN).

Si ARRELANO et RAOUL JERI (68) ont noté dans quelques cas une aggravation clinique de comitialités antérieures, nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'observations de phénomènes convulsifs déclenchés par la Réserpine au cours de son utilisation à des doses allant de 1 à 20 mg par jour.

C - LES BUTYROPHENONES -

A côté des deux groupes de neuroleptiques précédents, une nouvelle famille de corps chimiques, non phénotiaziniques, possèdant cependant les propriétés des neuroleptiques, doit attirer particulièrement notre attention.

Deux médicaments sont déjà utilisés : l'Halopéridol, le 2028 MD.

1° - L'HALOPERIDOL :

Synthétisé en 1958 par JANSSEN, l'Haloperidol est la 4' fluoro - 4 (1 - 4 hydroxy - 4 (4' - Chloro) phénylpipéridino) butyrophénone.

Parmi les principales actions pharmacodynamiques, notons chez l'animal la diminution de la motilité induite, l'inhibition des divers réflexes, une action antiapomorphine, hypothermisante, une potentialisation des hypnotiques, l'absence d'action adrénalytique et parasympathicolytique.

L'Halopéridol n'empêche pas les convulsions au Métrazol et à la Strychnine chez la souris.

Il est utilisé en thérapeutique psychiatrique à des doses de 5 à 15 mg. Son action est tout à fait parallèle à celle des dérivés de droite des Phénotiazines (DIVRY et coll. (98), DELAY), et comme elles il possède des effets neurologiques secondaires importants.

- L'étude E.E.G. chez l'animal a été réalisée par G. SCARLATO et P. ROVETTA (166) ; ces auteurs ont vu apparaitre les premiers effets pour des doses de 3 mg/kg en I.V. : synchronisme lent de l'activité cérébrale ,

partiellement comparable aux effets produits par les composés phénotiaziniques ; des doses de 10 à 15 mg/kg sont nécessaires pour qu'apparaissent des décharges prolongées d'ondes très lentes et amples, parfois associées à des mouvements convulsifs de l'animal.

- L'action de l'Halopéridol sur le tracé E.E.G. des malades a été étudiée surtout par E. MEURICE (143, 144). Chez 15 malades qui ont subi des tracés avant et pendant le traitement avec 3 à 6 mg.d'Halopéridol per os pendant plus de 10 jours, le traitement a fait apparaitre les mêmes modifications qu'avec les Phénothiazines : légère tendance synchronisante : après injection I.V. rapide de 2 à 10 mg d'Halopéridol, l'auteur a pu constater des bouffées d'ondes lentes parfois assez paroxystiques, mais n'allant jamais jusqu'à évoquer la comitialité.

MADEDDU et LEONE (136), comme MEURICE, ont été frappés par le manque de correspondance entre la haute sédation psychique engendrée par l'Halopéridol et le peu de modifications du tracé E.E.G. , même chez des sujets comitiaux.

L'Halopéridol ne présente donc pas d'activité épi-épileptogène, les seules modifications E.E.G. qu'il entraîne s'intégrant dans le syndrome E.E.G. des neuroleptiques.

2° - Le 2028 MD :

C'est la 4' fluoro - 4 (1 - 4 - 2 méthoxy) phénylpipérazine butyrophénone. Elle est très proche de l'Halopéridol, n'en différant que par la présence en plus d'un noyau pipérazinique.

L'expérimentation animale a mis en évidence l'importance de son action sédative, la rapidité de sa mise en jeu à des doses de 1 mg/kg.

Cliniquement à la suite de la première note de DAUMEZON, de nombreux auteurs (DELAY - (95), PARIENTE, FOUKS -(107)-) ont constaté son action sédative sur l'agitation psychotique, son action antihallucinatoire. Son utilisation à des doses de 10 mg s'accompagne d'effets neurologiques secondaires du type de ceux rencontrés avec les Phénothiazines (DELAY).

C. MORIN et coll. ont insisté sur les effets adrénolytiques et nettement vagomimmetique du 2028 responsables des nausées, pâleur, hypotension, bradycardie que peuvent entraîner des utilisations par voie veineuse.

L'activité E.E.G. du 2028 a fait l'objet d'une étude de G. MORIN et coll. (151, 152). Dans leur publication , en Mai 1960, à la Société d'E.E.G., les auteurs font les constatations suivantes :

Chez 10 sujets normaux le 2028 a entraîné une légère somnolence non génante pour l'enregistrement ; sur l'E.E.G. une légère synchronisation des tracés avec réactivité conservée.

Dans 34 cas de comitialité, connus ou suspectés mais à E.E.G. normal ou ne montrant que quelques ondes lentes non significatives, le 2028 a eu un effet activateur des tracés parfois spectaculaire avec décharges de pointes ondes généralisées ou de bouffées lentes très irritatives d'origine manifestement centrencéphalique ; les paroxysmes électriques ne se sont pratiquement jamais accompagnés de manifestations convulsives.

Par contre, le 2028 n'a eu aucun effet activateur sur des comitialités psychomotrices pourtant activées par le Cardiazol ou la Mégimide associés ou non à la S.L.I et l'hyperpnée.

Par ailleurs, dans 72 cas de diagnostics divers, avec assez souvent des anomalies aux tracés de repos, mais ne correspondant pas à des comitialités, le 2028 n'a eu aucun effet.

FOUKS (107) a noté une synchronisation lente de l'E.E.G. et dans 2 cas de comitialité un renforcement des signes électriques. Les enregistrements pfatiqués par J.COURJON confirment ces données :

- facilité d'enregistrement chez les malades agités,
- obtention facile d'un sommeil comparable au sommeil physiologique,
- activation des tracés de repos de comitialités centrencéphaliques pour lesquelles seules la S.L.I. et l'hyperpnée faisaient apparaitre des anomalies,
- absence d'effet important et trompeur chez des sujets non comitiaux.

L'action vagomimmétique, l'entraînement d'une somnolence ont fait discuter des 2 mécanismes pour expliquer l'action activatrice ; cependant, d'une part l'enregistrement des tracés chez des sujets présentant des syncopes vagovaglaes n'a pas montré d'anomalies ; d'autre part, l'activation se fait aussi bien dez des malades éveillés ou au contraire au cours de sommeils profonds. L'action épileptogène du noyau pipérazinique parait plus probable, compte tenu du fait qu'il existe dans le 2028 et non dans l'Halopéridol. Nous avons vu qu'il appartenait aussi aux Phénothiazines de droite qui, comme le 2028, aggravent l'E.E.G. sans entraîner de convulsions .

- : -

Les neuroleptiques envisagés dans ce chapitre ont une action certaiur l'activité électrique cérébrale. Ils entraînent fréquemment, comme l'avons vu, des modifications des tracés E.E.G. dans le sens d'une hronisation avec tendance nette à la diminution de la réactivité. Ces fications sont absolument indépendantes des activités paroxystiques de épileptique, avec parfois convulsions cliniques, qui peuvent apparaitre ours de l'utilisation de certaines d'entre elles : Chlorpromazine, Lépromazine et 2028 MD. Ces accidents sont à redouter essentiellement chez sujets à seuil myoclonique abaissé (comitiaux anciens ou éthyliques).

II - LES PSYCHOANALEPTIQUES

Deux groupes de médicaments possèdent une action analeptique :

- les psychotoniques,
- les thymoleptiques.

1 - LES PSYCHOTONIQUES -

Ils ont un certain nombre de caractéristiques générales :

Point d'attaque principal situé au niveau du cortex cérébral, mais souvent, semble-t-il, par l'intermédiaire des zônes réticulées de contrôle.

Amélioration du rendement intellectuel : leur effet s'accompagnant d'euphorie.

Pas de toxicomanie vraie (DELAY).

Parmi leurs effets pharmacodynamiques , quatre sont essentiels ils sont analeptiques, hypertenseurs, diurétiques et antispasmodiques

Si de nombreuses substances peuvent être considérées comme des psychotoniques, le Phosphore, la Nicotine, la Caféine, des hormones comme la Thyroxine ou les Androgènes - substances dont nous avons déjà discuté pour certains l'activité épileptogène - nous envisagerons ici :

- l'Acide Glutamique.
- Les Aminés Sympathicomimmétiques qui ont en commun le noyau Phényl isopropylamine.
- Les dérivés morphiniliques et pipéridiniques du même noyau.
- Enfin un corticostimulant récent : l'A.N.P 235.

A - L'ACIDE GLUTAMIQUE -

Acide aminé à chaîne linéaire (acide alpha aminoglutarique), il joue un rôle essentiel dans le métabolisme des Protides ; il a un métabolisme particulier au niveau de la cellule nerveuse, sur lequel nous reviendrons.

A la suite des premiers travaux de PRICE, WAELSCH et PUTNAM, de nombreux auteurs (ZIMMERMANN et ROSS, ALBERT et WARDEN) ont conclu à son action accélératrice des fonctions mentales.

Déjà PRICE et PUTNAM avaient noté lors de l'utilisation de l'Acide Glutamique chez des enfants oligophrènes comitiaux une aggravation de la comitialité. LAFON et coll. (125) ont recherché l'influence de l'Acide Glutamique sur le tracé E.E.G. : sur 3 cas de comitialités il a entraîné deux fois une aggravation du tracé ; les auteurs pensent que l'Acide Glutamique peut faire apparaitre chez des sujets prédisposés des anomalies de type comitial.

Cette légère activité épileptogène n'est d'ailleurs pas retrouvé par tous les auteurs (WAGER).

B - LES AMINES SYMPATHICOMIMMETIQUES -

Les Amphétamines représentent en fait le premier groupe de psychotoniques synthétiques ; le premier corps fut isolé en 1938 par HAUSCHILD ; depuis lors plusieurs dizaines de substances voisines ont été découvertes, toutes proches chimiquement de l'Ephédrine et ayant en commun le noyau Phénylisopropylamine.

L'Amphétamine ou Benzédrine correspond au dérivé racémique.

Le dérivé dextrogyre est la dexamphétamine (Maxiton).

Le dérivé levogyre n'est utilisé que comme vasoconstricteur nasal.

La méthylamphétamine racémique (Pervitine) et droite (Méthédrine) sont deux fois plus active que le Maxiton.

Leur utilisation chez l'homme à des doses de 10 à 30 mg.

entraîne vivacité, insomnies, facilitation de l'activité motrice et de l'élocution, diminution de la sensation de fatigue, du besoin de manger; une médication prolongée à doses fortes peut provoquer maux de tête, agitation, confusion, délire, dépression surtout à l'arrêt du traitement.

- L'expérimentation animale de ces médicaments les fait classer dans le groupe des neurostimulants non convulsivants, car s'ils produisent des tremblements, de l'agitation motrice, de l'insomnie, ils n'entraînent pas de crises épileptiformes. Leur activité neurophysiologique et électroencéphalographique a été étudiée chez le chat par DELL (115), GASTAUT, ROHTBALLER. L'injection I.V. de faible dose de Maxiton chez le chat sous flaxédil, après section bulbaire qui permet d'obtenir une activité corticale de base stable, entraîne une augmentation de l'activité électrique de tout le cortex correspondant à une intensification de l'état vigil avec désynchronisation du tracé. Cet effet ne s'exerce pas cependant au niveau des aires corticales sur lesquelles le Maxiton est complètement inactif, mais par l'intermédiaire des formations réticulées du tronc cérébral dont il augmente considérablement l'activité spontanée.

Chez l'homme. GASTAUT et coll. (110) ont étudié l'effet sur l'E.E.G de l'administration par voie veineuse d'Amphétamine (40 à 100 mg) chez 32 malades chizophrènes. Ces auteurs n'ont noté que 16 fois des modifications du tracé, le plus souvent sous forme d'une diminution de fréquence de l'alpha, associée ou non à une augmentation de l'amplitude. Chez les malades comitiaux les résultats sont contradictoires pour des produits identiques : favorables pour certains auteurs (GOLLA, LIVINGSTON, WEINLAND) dans certaines formes (petit mal), les Amphétamines sont souvent acréditées d'effets activants ou convulsivants. Elles abaissent le seuil de l'électrochoc.

L'effet activateur des Amphétamines est donc discret ; il est facilement équilibré par les barbituriques dont elles diminuent l'effet hypnotique , d'où l'intéret de leur association (Ortédrine).

C - Un dernier groupe de Psychotoniques possède encore le noyau de la Phénylisopropylamine. Mais il a comme caractéristique de présenter en guise de chaîne aléphatique un noyau hétérocyclique morpholinique ou pipéridinique.

Parmi les DERIVES MORPHOLINIQUES, notons sans insister le A 66 de THOMA et WICK (Préludine),
l'association de R 381 et R 382 (Capfilon) qui sont utilisés à la fois comme psychotoniques et modérateurs de l'appétit.

Aucune publication, à notre connaissance, ne signale de perturbations E.E.G.

En ce qui concerne les DERIVES PIPERIDINIQUES, 3 corps sont particulièrement interessants :

- Le PIPRADOL (alpha 2 pipéridyl benshydrol) ou MERATRAN :

Ses activités neurostimulantes ont été étudiées en 1954 par BROWN et WERNER chez l'animal ; il provoque une hyperactivité motrice de type amphétaminique, les convulsions n'apparaissant qu'à la dose léthale.

L'étude électrophysiologique a été réalisée chez le lapin par RINALDI et HINWICH (117) qui constatent une désynchronisation corticale et thalamique paraissant liée à une activation de la réticulée ; mais il n'a pas été noté de convulsions. RAVINA (161) signale même qu'au cours d'une tentative de suicide avec 250 mg. de Méra - tran, le sujet présentait des mouvements choréïques, un sentiment d'appréhension, mais pas de convulsions. Par ailleurs, le même auteur l'a utilisé chez les épileptiques comme correcteur de la somnolence créée par les barbituriques.

- Le 4311 C ou RITALINE (Chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide phénylpipéridylacétique).

Ses propriétés neurostimulantes ont été étudiées par MEIE (141), GROSS, TRIPOD chez l'animal ; elle entraîne une augmentation de l'activité motrice, les convulsions apparaissant pour des doses de 2 mg/kg I.V. chez le chien, alors qu'elle est utilisée clinique à des doses de 10 à 20 mgm par jour. M. JOUVET et J.COU (122) ont étudié son action sur l'aactivité électrique céfébral soit spontanée, soit indirecte par des stimulations sensorielle ils ont conclu à une action désynchronisante par l'intermédiair de la réticulée, mais n'ont jamais constaté de manifestations électriques paroxystiques de type épileptique.

- Le PHACETOPERANE (8228 RP) ou LIDEPRAN :

Isomère lévogyre d'un dérivé du Pipéridyl acetoxy - métha dont les propriétés stimulantes centrales sont remarquables, il été retenu en thérapeutique neuropsychiatrique du fait de l'absence presque complète d'effets sympathicotoniques.

Expérimentalement, ses propriétés neurostimulantes ont ét étudiées chez le rat et chez le chien ; il augmente les process de mémorisation et les facultés d'assimilation des phénomènes convulsifs n'ont été notés chez l'animal qu'à une phase premort après l'injection d'une dose toxique (80 mg/kg).

Comme les autres psychotoniques du même groupe, il parait avoir une légère action activatrice avec désynchronisation du tracé , sans qu'apparaissent dans les conditions normales d'utilisation (10 à 40 mg. par jour) de phénomènes convulsifs.

D - Reste à mentionner l'A.N.P. 235 ou LUCIDRIL (ester diméthylaminoéthylique de l'acide parachloro-phénoxyacétique).

Il est utilisé comme "Psychocorticotonique et neurorégulateur central" ; sa toxicité est pratiquement nulle (COIRAULT - 85 -) ; l'E.E.G. reste muet ; il donne surtout l'impression d'accentuer la

réactivation des tracés de certains malades, tandisqu'il n'aggrave pas le tracé des épileptiques .

Dans l'ensemble, les PSYCHOTONIQUES entraînent une désynchronisation de l'E.E.G. sans action convulsivante nette, ce qui permet leur utilisation chez les sujets comitiaux comme correcteur de la somnolence engendrée par les barbituriques. Cependant, chez des sujets à fragilité neurologique , et a fortiori chez les comitiaux, l'adjonction à leur utilisation d'un traitement barbiturique est nécessaire.

2 - LES THYMOANALEPTIQUES -

Dans le groupe des psychoanaleptiques, les thymoanaleptiques sont les médicaments qui agissent sur la sphère thymique, sur l'humeur.

Ils comprennent deux groupes distincts :

- Les dérivés de l'Iminodibenzyl : Imipramine, 7162 RP.
- Les inhibiteurs de la monoaminooxydase.

A - Les DERIVES de l'IMINODIBENZYL :

- L'IMIPRAMINE (TOFRANIL)

Introduit en thérapeutique par KÜHN (124)en 1957, l'Imipramine a fait l'objet de nombreuses études qui ont confirmé son efficacité élective dans la mélancolie.

C'est le Chlorhydrate de N (gamma-diméthylamino-propyl) - iminodibenzyl. Il se présente comme une poudre cristalline, blanche, qui se colore légèrement sous l'action prolongée de la lumière. Soluble dans l'eau, elle l'est faiblement dans l'alcool et difficilement dans l'acétone. Sa toxicité aigue est chez l'animal voisine de celle de la Chlorpromazine ; il est antihistaminique et hypotenseur modéré ; il a des effets atropiniques ; il potentialise l'anesthésie. Le mode d'action sur le système nerveux, point d'impact et modifications biochimiques , reste encore hypothétique. Z.B. SIGG a émis l'hypothèse d'une action par sensibilisation des synapses adrenergiques des formations réticulées du tronc cérébral. A la suite d'expériences chez la "souris tournante I.D.P.N." THUILLIER et NAKAJIMA concluent à l'activité thymoanaleptique de l'Imipramine.

L'action de l'Imipramine sur l'électrogénèse cérébrale a été envisagée d'abord chez l'animal par HINWICH qui note une action stimulante avec sensibilisation du cortex aux stimuli périphériques. L'injection I.V. d'Imipramine à des doses de 30 à 50 mg/kg chez le lapin entraîne une augmentation de l'excitabilité , de telle

sorte que les potentiels évoqués par stimulation du sciatique sont accrus, puis l'apparition de pointes diffusant progressivement. BARUK et LAUNAY (71) ont étudié l'effet convulsivant de l'Imipramine chez le singe ; l'injection de doses droissantes jusqu(à 40 mg/kg provoque après une phase d'hyperactivité et d'incoordination motrice l'apparition de crises comitiales puis d'un véritable état de mal.

action de l'Imipramine sur l'activité électrique cérébrale a été étudiée chez l'homme dans des conditions variables dont 3 sont essentielles pour apprécier son risque épileptogène :
utilisation chez des sujets comitiaux ; étude des intoxications volontaires par doses massives d'Imipramine ; étude électroencéphalographique et clinique chez les sujets non comitiaux.

- L'utilisation de l'Imipramine chez des sujets comitiaux a apporté souvent des modifications de la fréquence des crises et des perturbations de l'E.E.G.

  - Dans un groupe de 56 épileptiques, BORENSTEIN (81) signale 41fois une activation des tracés sous Imipramine.

  KILOH (123) a enregistré 36 sujets comitiaux après injection I.V. d'Imipramine :

  Dans un premier groupe de comitialités connues sans traduction E.E.G. antérieure, il a obtenu sur 16 cas 3 fois une activation des tracés avec apparition d'anomalies spécifiques ;

  Dans un deuxième groupe de comitialités avec traduction E.E.G. , sur 20 malades, 11 ont une aggravation de leur tracé sans crises cliniques.

  Dans ces deux groupes l'auteur a obtenu des résultats analogues avec la Mégimide. Dans un dernier groupe, il rapporte l'observation de 20 malades comitiaux anciens, qui n'avaient pas repris de crises depuis plusieurs années (l'une depuis 40 ans). Dans des délais de 4 semaines à 7 mois après le début du traitement au Tofranil, ces malades ont vu réapparaitre leurs crises.

- PERPINIOTIS (156) signale chez l'enfant une propriété activatrice de l'Imipramine.

- Nous rapportons l'observation d'un jeune enfant de 4 ans enregistré en Aout 1958 par le Docteur COURJON pour des crises convulsives généralisées (Obs. E.E.G. : 31.570) :

Premier tracé pratiqué le 26.8.1958 : le tracé montre au repos une activité à 7 cycles/s. très régulièrement symétrique, réagissant à l'ouverture des yeux ; la S.L.I. est sans effet ; l'hyperpnée entraîne un ralentissement des 2 régions occipitales atteignant secondairement les régions frontales, mais très éphémères. Au cours du sommeil spontané, aucune modification n'est intervenue.

Un deuxième tracé est pratiqué le lendemain, une heure 10 minutes après la prise de 2 comprimés d'Imipramine : Au repos aucune anomalie, mais l'hyperpnée fait apparaitre très rapidement des bouffées de pointes ondes irrégulières diffuses : affirmant la comitialité sous corticale.

- Chez le sujet sans antécédent comitiaux, l'Imipramine fait apparaitre des modifications électroencéphalographiques.

PERPINIOTIS note un ralentissement de fréquence et une plus grande sensibilité à la S.L.I. ; FINK ne retient de modifications que pour des doses de 40 à 100 mg. I.V. sous forme d'une synchronisation à laquelle succède une action lente de 5 à 7 cycles/s.

DELAY et DENIKER (193, 94, 96) concluent, comme BORENSTEIN, que l'Imipramine entraîne une tendance à la synchronisation : le tracé prenant petit à petit un aspect pointu et irritatif. BORENSTEIN a particulièrement insisté sur les perturbations apportées par l'Imipramine sur les tracés déjà perturbés (éthylisme chronique, caractériels).

De nombreuses publications de crises convulsives ont d'ailleurs été signalées chez des sujets non comitiaux. Le plus souvent il s'agit de crise isolée apparue pour des doses de 15 à 400 mg. Les études de LEYBERB, DELAY, FREYHAN, KILOH, BORENSTEIN en rapportent un cas pour 50 à 150 malades.

Voici une observation de ce type, récemment relevée dans le Service du Professeur DECHAUME :

Simone B... malade de 36 ans, sans antécédents particuliers, a présenté sur un fond de débilité 2 accès mélancoliques : le premier à 26 ans traité par électro-chocs, le deuxième en Juillet 1961 d'abord traité par électro-chocs, puis Nialamide-Chlorpromazine sans incidents.

En raison de la réapparition rapide de la sémiologie, un traitement par Imipramine (4 comprimés), avec toujours 100 mg. de Largactil et en plus 50 mg. de Nozinan, fut institué . Au 9ème jour du traitement, crise comitiale généralisée.

Le tracé E.E.G. pratiqué (Docteur COURJON) : montre au repos une activité de base alpha à 8, 9 cycles/s. d'aspect un peu irrégulière, symétrique, réagissant bien à l'ouverture des yeux. A 2 reprises au cours de l'enregistrement, on assiste à des décharges de pointes lentes au niveau de la région temporale gauche, L'hyperpnée a été sans effet comme la S.L.I.
Conclusion : ce tracé montre de discrètes anomalies épileptogènes au niveau de la région temporale gauche.

Un nouveau tracé, pratiqué 15 jours après l'arrêt de l'Imipramine, montre la disparition des anomalies.

SELBACH (Berlin) étudiant les différentes phases de l'effet thérapeutique de l'Imipramine, à la lumière des lois de la dynamique végétative, situe à la phase trophotrophe de cette action - c'est à dire au cours de la 2ème ou 3ème semaine du traitement - le risque épileptogène majeur, la crise convulsive apparaissant comme une réaction d'urgence devant une tendance trophotrope trop accentuée.

- Enfin des données intéressantes sont fournies par l'étude des cas d'intoxication volontaire à l'Imipramine :

BROOKE et WEATHERLY rapportent une crise de grand mal 8 heures après la prise de 800 mg. d'Imipramine.

LEVENE et LASCELLES (132) mentionnent 3 crises de grand m au cours d'un état d'agitation consécutif à une intoxication par 1.250 mg. d'Imipramine.

MOLL (148) rapporte deux cas identiques.

MICHON et coll. (145) ont noté au cours d'une intoxication mortelle par 150 comprimés la survenue de crises convulsives dan les heures qui ont suivi l'ingestion du médicament.

MILLON et coll. (147) ont pu suivre l'évolution du tracé E.E.G. d'un malade ayant pris 60 comprimés d'Imipramine et ayant présenté 2 heures 1/2 après l'ingestion une crise convulsive ; l'E.E.G. enregistré à la 4ème heure montrait l'apparition sponta née et diffuse par courtes bouffées d'1/2 à 1,1/2 seconde de poi tes , mais la persistance d'une hypersynchronie diffuse avec bou fées d'ondes lentes. Un mois plus tard le tracé était normal.

Les différentes conditions d'études, chez un sujet comitia ou non, au cours de l'emploi de doses thérapeutiques ou de doses toxiques, mettent en évidence l'activité épileptogèn nette de l'Imipramine.

- LE.7 1 6 2 RP

Dérivé de l'Iminodibenzyk, comme l'Imipramine, le 7162 RP présente comme la Lévomépromazine une châine alephatique ramifié avec un groupement méthyl en position 2.

Il a été particulièrement étudié par Mrs. LAMBERT et GUYOTA (128) dans une première publication,à laquelle nous empruntons l données suivantes:

Le 7162 RP est utilisé à des doses allant de 150 à 500 mg. par jour, pour ses effets sédatifs et son action stimulante qui cliniquement semble supérieure à celle des autres médications an tidépressives. Sa toxicité aigue est de l'ordre de celle de la Chlorpromazine, ses effets secondaires sont rares.

Dès leur première publication les auteurs avaient noté l'activité épileptogène de la drogue. Une statistique plus récente, non encore publiée , note sur un tatal de 162 malades traités la survenue de crises comitiales dans 5 cas ; sur ces 5 malades : 3 présentaient une fragilité neurologique (éthylisme, E.E.G. perturbé antérieurement) ; l'une de ces malades recevait des doses fortes (600 mg) De plus, l'E.E.G. a montré une modification du tracé dans plusieurs cas, avec une fois des signes de comitialité électrique sans manifestations cliniques. Par contre 3 sujets comitiaux anciens, non traités, n'ont pas fait de crise au cours d'une cure de 7162 RP.

Monsieur SCHOTT, chez une femme de 40 ans, présentant une mélancolie déjà traitée au cours d'accès antérieurs par l'Imipramine sans accident convulsif, a noté au 25ème jour du traitement par 300 mg. de 7162 RP après réapparition de la tension anxieuse la survenue d'une crise comitiale généralisée. Un E.E.G. pratiqué l'après-midi même par le Docteur COURJON était entièrement normal. L'examen neurologique est entièrement négatif et l'interrogatoire ne permettait pas de déceler d'antécédent comitial.

Plus récemment, SIGWALD et coll. (177) rapportent leur expérience du 7162 RP chez 113 malades représentant des indications neuropsychiatriques diverses. Les auteurs n'ont noté qu'une crise comitiale apparue chez une femme de 28 ans, sans antécédents comitiaux, un jour après l'arrêt d'un traitement de 15 jours par 300 à 600 mg de 7162 RP. La reprise du traitement avec 250 mg. n'amène aucun autre accident. C'est donc à un mécanisme de sevrage qu'il faut rapporter cet accident convulsifs

L'activité épileptogène du 7162 RP parait comparable à celle de l'Imipramine. Elle nécessite l'application de certaines précautions dans l'emploi de ces deux corps chez des sujets à seuil myoclonique abaissé.

B - Les INHIBITEURS de la MONOAMINO-OXYDASE :

Ce sont des substances chimiques qui ont an effet pour propriétés pharmacodynamiques particulières d'inhiber une oxydase nécessaire à la destruction des monoaminés (catecholamines, sérotonine) siégeant dans le cerveau singulièrement au niveau des structures présidant à la vie végétative et à la vie de relation. Une déviation du métabolisme de ces monoamines , sur la mobilisation desquelles interviendrait aussi la Réserpine, joue un rôle encore hypothétique dans la genèse de certains états psychotiques, non pas tant schizophrènie que psychose maniaco dépressive).

L'IPRONIAZIDE (MARSILID)

L'Isopropylhydrazide de l'acide isonicotinique fut étudié dès 1951 par FOX en même temps que l'Isoniazide. S'il ne fut pas retenu comme ce dernier en thérapeutique phtisiologique, il interessa rapidement les psychiatres, en raison de l'aspect clinique des effets secondaires observés au cours des essais thérapeutiques et en raison de ses propriétés biochimiques enzymatiques spéciales (KLEINE). ZELLER, le premier, montra qu'il était un puissant inhibiteur de la M.A.O.

Son étude pharmacologique chez l'animal a révéler que des phénomènes convulsifs n'apparaissaient que pour un D.L (125 mg/kg chez le lapin, 900 mg/kg chez le chien) ; les modifications de l'organisme (toxicité hépato-rénale), surtout son action hypotensive ne sont notées que pour des doses élevées. Son action psychotonique, et sur le fond de l'humeur, qui demande un délai de 3 semaines pour se manifester, en fait un médicament des états dépressifs surtout de structure névrotique.

L'étude expérimentale, les données cliniques et E.E.G. ont apporté des résultats souvent contradictoires suivant les auteurs.

HEROLD et coll. (114), au Congrès de Rome (1958), notaient chez le lapin après une dose unique importante une synchronisation du tracé E.E.G. ; après plusieurs jours de traitement, une transformation du tracé sans la moindre stimulation en réaction d'éveil.

GAYRAL et TURNIN (111) ont fait une étude E.E.G. chez 22 malades recevant des doses de 50 à 300 mg. pendant 21 à 56 jours. Ils n'ont trouvé de modifications importantes que dans 3 cas avec augmentation générale de l'alpha et nombreux passages de theta généralisés ou localisés ; avec des doses de charge, 200 à 400 mg. pendant 8 jours, 8 fois sur 10 le tracé était perturbé avec augmentation de l'amplitude, ralentissement et irrégularité de l'alpha, apparition d'ondes theta et delta en bouffées de 1 à 3 secondes.

24 heures après une injection de 100 mg. d'Iproniazide, l'E.E.G. de l'animal montre de nombreuses activités lentes et la réaction d'éveil par stimulation réticulée est difficile à obtenir (TISSOT, MONNIER).

Ces faits témoignent d'une action synchronisante légère.

D'autres auteurs ont constaté des propriétés anticonvulsivantes :

L'Iproniazide protège les animaux contre l'E.C. et les chocs au Cardiazol.

SORIANO (179 bis), rapportant 28 cas d'épilepsies traités par l'Iproniazide, le propose même comme anticomitial : chez 4 malades comitiaux qui n'avaient jamais été traités, l'auteur a noté 3 améliorations nettes ; chez 24 malades qui avaient déjà un traitement, dans 18 cas l'Iproniazide apporta une diminution du nombre de crises et une amélioration des tracés.

Il est donc difficile de se faire une opinion exacte quant à l'action de l'Iproniazide sur l'activité électrique cérébrale ; légèrement synchronisant, il est pratiquement sans pouvoir épileptogène.

Ces conclusions s'appliquent aussi aux deux corps suivants :

Le NIALAMIDE (NIAMIDE)

Etudié partidulièrement par KLINE le Nialamide est proche de l'Iproniazide, mais son action antioxydase serait plus importante et sa toxicité moindre (COIRAULT -(87)-). La D.L 50 varie de 760 à 1700 mg/kg. ; le Nialamide ne semble pas toxique pour la cellule hépatique et rénale, ni hypotenseur aux dosés utilisées en clinique (200 mg.).

Les données E.E.G. chez l'homme sont encore très fragmentaires:

GAYRAL et TURNIN (111) n'ont pas noté de modifications sensible de l'E.E.G. ni au cours d'un traitement prolongé, ni au cours d'un traitement intense de brêve durée.

GUILLERM, DAVOST, Melle GRANDMONTAGNE et PRUDHOMME (90) ont traité 20 malades avec des doses de 150 à 200 mg. de Niamide ; ils ont pratiqué des tracés avant le traitement , aux 8ème et 21ème jours; ils ont constaté des variations minimes au 8ème jour, avec 4 fois seulement une légère activation de l'alpha ; au 21ème jour, à la période d'amélioration clinique, le tracé dans 12 cas était légèrement irritatif : alpha plus abondant, plus aigu, sensibilité plus marquée à la S.L.I ; mais aucune manifestation comitiale clinique.

- Le Ro 5.0831 ou MARPLAN

Il est un puissant inhibiteur de la M.A.O ; expérimentalement des phénomènes convulsifs ne peuvent être obtenus que pour une dose toxique, voisine de la D.L

GAYRAL et TURNIN (111) ont enregistré à l'E.E.G. 27 malades qui avaient suivi un traitement par 30 à 40 mg. par jour de MARPLAN pendant 1 à 5 mois ; ils n'ont pas constaté de modification sensible du tracé (légère augmentation d'amplitude et diminution de fréquence) ; il en est de même avec des doses plus importantes pendant 10 jours.

Toutes ces données permettent d'affirmer le peu d'influence des inhibiteurs de la M.A.O. sur l'activité électrique cérébrale. A l'opposé des dérivés de l'Iminodibenzyle, ils ont donc un pouvoir épileptogène pratiquement nul, d'où leur utilisation plus facile chez des malades comitiaux ou à fragilité neurologique (éthyliques en particulier).

III - LES PSYCHODYSLEPTIQUES

Si de nombreuses études ont été déjà publiées à leur sujet, leur connaissance est très fragmentaire et leur utilisation expérimentale. Ils seraient intéressants dans l'étude pathogénique et le diagnostic de certaines maladies mentales.

a MESCALINE est un alcaloïde du Peyotl, "la plante qui fait les yeux émerveillés" et que les peuples indiens utilisaient à divers titres. Son injection I.V. crée des réactions psychiques violentes avec hallucinations et véritable désintégration mentale. Son utilisation per os entraîne après des phénomènes végétatifs un état confuso-onirique, moyen unique d'étude de la pensée morbide, une connaissance par le dedans de la pensée psychopathique, ce qui a fait proposer son utilisation dans un but diagnostique.

Sur le plan E.E.G., SCHWEITZER, LIBERSON ont noté à la phase hallucinatoire un blocage du rythme alpha. WIKLER (191) chez 21 prisonniers volontaires a noté des modifications sous forme d'une activité rapide de bas voltage ou une augmentation de la fréquence de l'alpha. Les effets diffèrent suivant l'état antérieur, de même d'ailleurs que les effets cliniques.

SCHWARTZ (171) et coll. ont obtenu chez l'animal des troubles intenses du comportement en même temps que se développaient à l'E.E.G sans manifestations convulsives concommittantes, des paroxysmes de pointes s'étendant à tout un hémisphère et se répétant plusieurs fois.

- Le DIETHYLAMIDE de l'ACIDE LYSERGIQUE (L.S.D. 25) entraîne à des doses minimes ($1/100$ de mg.) des troubles du comportement et divers symptomes : hallucinations visuelles colorées, images en mouvement, impression d'étrangeté, alternance de dépression et d'excitation, ataxie ; cette sémiologie rappelant certains états psychotiques, en particulier schizophrèniques.

Au point de vue E.E.G., le L.S.D. modifie l'activité électrique diminuant, ou même supprimant, les rythmes lents, faisant apparaitre une activité rapide de bas voltage qui, pour ELKES, s'expliquerait par une augmentation des messages sensoriels mettant en alerte le système d'éveil réticulé.

C'est une réaction d'éveil, sans activité paroxystique de type épileptique que font apparaitre ces drogues, réaction qu'ont étudiée plus précisément HOFFMANN, PURPURA (159 bis), SCHWARTZ, et qui serait dûe à un mécanisme facilitant la Sérotonine.

Notons enfin que SCHWARTZ dans 3 cas d'épilepsie temporale hallucinatoire n'a constaté aucune action déclenchante du L.S.D. sur les crises.

C H A P I T R E III

LES EPILEPSIES de SEVRAGE.

Si l'imprégnation médicamenteuse est, comme nous l'avons vu, responsable des manifestations convulsives apparaissant au cours de l'utilisation de certaines drogues, quel que soit le mécanisme exact de cette action, la suspension brusque des médicaments à action anticonvulsivante peut engendrer des accidents du même type, sur lesquels l'utilisation de la cure de sommeil en thérapeutique psychiatrique a attiré l'attention.

Si le mécanisme physiopathologique de ces crises de sevrage reste inconnu, il semble bien qu'il s'agisse , comme le notaient MM. SCHOTT, COURJON et FOURNET (169), d'une propriété générale d'activité de certains corps médicamenteux ou toxiques sur le système nerveux central, s'intégrant ainsi dans le cadre des "épilepsies médicamenteuses". C'est en tant que mécanisme particulier de celles-ci que nous envisageons ici le rôle du sevrage médicamenteux.

étude expérimentale de l'action convulsivante du sevrage brutal des médicaments , en particulier des barbituriques et des opiacés, a été réalisée par ISBELL et surtout WIKLER.

Ces auteurs ont soumis 35 sujets, sans antécédents comitiaux ni psychiatriques, à une intoxication volontaire à la Morphine et aux Barbituriques ; ils ont pratiqué une surveillance électroencéphalographique pendant le traitement et après sevrage brutal.

14 sujets ont reçu pendant 1 à 3 mois 0,9 à 2,6 gr. par jour de barbituriques : l'arrêt brusque du médicament a entraîné, outre des manifestations neurovégétatives et psychiques , des crises convulsives dans 3/4 des cas, les 3ème et 4ème jours après le sevrage.

21 sujets ont été soumis à une intoxication moins sévère (0,6 à 0,8 gr. de barbituriques pendant 1 à 2 mois). Les mêmes réactions de sevrage ont été observées, mais bien moins violentes : un seul malade développa une psychose ; 2 présentèrent une crise convulsive généralisée.

Sur le plan E.E.G., les auteurs constatèrent dans les heures suivant le sevrage, succèdant aux modifications dûes à l'imprégnation barbiturique, des perturbations électriques importantes : disparition de l'activité rapide, apparition de décharges paroxystiques de pointes ondes dans 1/3 des cas, d'ondes lentes diffuses dans 1/4 des cas, ou simplement d'ondes lentes ou de pointes intermittentes sur un rythme plus ou moins ralenti.

Dans les cas d'intoxication modérée, si les perturbations des tracés peuvent être aussi importantes, dans 50 % des cas elles se limitent à l'apparition d'ondes lentes isolées.

Ces perturbations électriques accompagnent le plus souvent les manifestations cliniques convulsives ou psychiatriques ; elles s'estompent du 4ème au 10ème jour.

Les observations cliniques rapportées dans la littérature ont permis des constatations sémiologiques et E.E.G. du même type. La majorité de ces observations ont été relevées au cours de cures de sommeil, certaines d'entre elles toutefois - et ce furent les premières rapportées sont survenues au cours du sevrage de toxicomanie aux barbituriques ou opiacées (KALINOWSKY, TERRY et PELLENS).

- L'analyse de 6 observations d'épilepsie de sevrage après cure de sommeil, rapportée par Monsieur SCHOTT , met en évidence un certain nombre de points communs :

Les 6 malades, jeunes dans leur ensemble, traités pour dépression névrotique le plus souvent, ont été soumis à une cure de sommeil de durée moyenne (10 à 15 jours) ou prolongée (20 jours), à posologie médicamenteuse classique associant Chlorpromazine (200 à 250 mg.) et barbituriques (le plus souvent Amobarbital à des doses de 0,90 à 1,40 gr.).

Les crises convulsives généralisées sont survenues après un certain temps de latence (12 à 48 heures) après un sevrage médicamenteux effectué le plus souvent rapidement.

Sur le plan E.E.G. 3 malades ont été examinés après la crise convulsive dans des délais variables (40 heures, 3 et 5 jours) ; seul un tracé a révélé l'existence de pointes ondes spontanées et diffuses; les 2 autres ont décelé simplement des anomalies de rythme (ralentissement d'ensemble du tracé, alternance de rythmes lents et rapides), et une sensibilité anormale à la S.L.I. ou à l'hyperpnée.

- MM. BONNET et CHABOT (142) ont publié une observation très intéressante d'état confuso-anxieux associé à une crise épileptique dans le décours d'une cure de sommeil ; le malade qui recevait depuis 5 jours des doses quotidiennes de barbituriques dépassant 2 gr. et 350 mg. de Largactil est sevré en 3 jours des barbituriques avec diminution de la dose de Largactil, en raison d'une exacerbation de son anxiété. La crise comitiale est apparue au 3ème jour de sevrage.

L'étude E.E.G. permet de comparer 3 tracés E.E.G. pratiqués avant, pendant et après la cure de sommeil. Si le tracé précédant la cure ne montre pas d'anomalies notables, celui pratiqué au moment du sevrage met en évidence l'existence de poly-pointes ondes spontanées augmentées par l'hyperpnée et très facilement provoquées (avec myoclonies) par la S.L.I. Un tracé plus tardif montre un retour à la normale des rythmes de repos, cependant que la S.L.I provoque une réponse par recrutement lentement progressive.

- Une observation du même type est rapportée par J. ROGER et H. GASTAUT au décours d'une cure de sommeil ; elle se distingue cependant par le caractère focalisé avec réaction d'orientation, rotation de la tête et des yeux vers la droite, élévation du membre supérieur droit et spasme tonique ; à l'E.E.G. à côté de signes diffus, prédominance d'ondes lentes dans la région temporale gauche.

L'examen anatomique (rendu possible en raison d'un décès par embolie pulmonaire) a montré aux auteurs la réalité de lésions neuronales aigues récentes, très nettement prédominantes au niveau du noyau

amygdalien et du cortex temporal gauche, lésions contemporaines selon toute probabilité de l'épilepsie du sevrage. Les auteurs supposent "le rôle d'une anoxie oligémique focale initiale, puis de l'épuisement neuronique provoqué par les crises épileptiques focales."

- Des observations identiques sont rapportées par BRAESCO (83) qui insiste sur le rôle important de l'association au sevrage barbiturique d'un traitement neuroleptique.

L'association barbituriques - Chlorpromazine rend en effet difficile l'étude du rôle exact de chaque drogue, et plus précisément de son sevrage dans l'abaissement passager du seuil myoclonique. Il est juste d'incriminer plus particulièrement le sevrage barbiturique, puisque l'on connait le rôle réactivant de la suppression des barbituriques chez l'épkleptique.

Une observation rapportée par MM. SCHOTT et COURJON met en évidence le rôle du sevrage barbiturique :

Il s'agit d'une malade qui prend depuis plusieurs années pour calmer des crises douloureuses et des angoisses 15 comprimés de Sonéryl, 0,10 gr. de Gardénal et des opiacées à doses moindres. A l'occasion d'un déplacement , elle oublie ses médicaments et est donc sevrée automatiquement ; après une nuit d'insomnie, elle présente une grande crise convulsive.

WUEFF (192) au cours du sevrage d'une intoxication barbiturique chronique chez 78 malades non comitiaux, a vu apparaitre 25 fois des crises convulsives.

Les cures largactilisées pures semblent cependant également capables d'engendrer des accidents analogues. BONNET et LAROCHE ont observé en effet , quelques jours après l'arrêt brusque d'un traitement uniquement par les neuroleptiques, des modifications paroxystiques de l'E.E.G. et des crises convulsives cliniques.

- On peut rapprocher de ces observations les observations d'épilepsie apparue au cours du sevrage de toxicomanie par des hypnotiques non barbituriques ou par des opiacées.

BONNET (79) rapporte une observation de crises convulsives au sevrage d'une intoxication par le Gluthétimid.

Les opiacées ont été particulièrement étudiées par TERRY et PELLENS, qu'il s'agisse de produits extractifs ou de synthèse. Nous avons retrouvé l'observation d'un malade qui, après deux injections de Morphine pour colique néphrétique, a présenté une crise comitiale. Mais dans cette observation (obs. E.E.G. : 24.186), comme dans celle de BONNET, l'E.E.G. pratiqué en dehors de la période de sevrage montrait un net abaissement du seuil myoclonique.

différentes études permettent d'envisager les caractères généraux et donner une conception d'ensemble des épilepsies de sevrage -

Elles ont en commun divers éléments :

- Importance des doses médicamenteuses et rapidité de l'arrêt thérapeutique.

Latence de 24 à 96 heures dans l'apparition des crises.

- Mélange de troubles psychiques et de convulsions concommittantes ou alternantes.

- Présence d'altérations électriques sur les tracés, contemporaines du sevrage, à type de bouffées de pointes ondes dans les cas majeurs, à tout le moins d'ondes lentes ou de pointes . Retour à la normale des tracés E.E.G. après un temps variable : moins de 8 jours dans 50 % des cas (BRAESCO), mais persistant jusqu'à plus de 3 mois dans certains cas (WULFF).

- Dans tous les cas le rôle du sevrage parait évident, mais son mécanisme d'action est plus discuté :

Il est facile de concevoir que la suppession de médicaments dépresseurs centraux, comme les barbituriqes, entraîne une sorte de rebound de l'électrogénèse cérébrale sous forme d'hypersynchronisme

et d'activité répétitive : avec SCHUTZ on peut même envisager un mécanisme biochimique : cessation de l'effet dépresseur des barbituriques sur le système cholinergique activateur. On peut encore admettre que les différentes formations centrales - cortex, thalamus, réticulée activatrice - soumises à l'imprégnation médicamenteuse ne récupèrent pas dans le même temps et que l'activité de l'un se trouve libérée des influences freinatrices des autres.

Plus difficile par contre est l'interprétation des crises de sevrage survenant à l'arrêt des médications abaissant le seuil myoclonique et aggravant les tracés de comitialité comme la Chlorpromazine. Force est d'admettre que le sevrage agit par sa variation brusque, génératrice d'une activation relative portant aussi bien sur un cerveau soumis à l'action d'un médicament dépresseur que sur un système nerveux central présentant un seuil myoclonique anormalement bas , seuil permanent, constitutionnel ou au contraire passagèrement abaissé par la drogue ingérée.

- Dernier caractère appariassant comme essentiel au déclenchement d'une épilepsie : le rôle d'une fragilité nerveuse, permanente ou passagère, sou l'effet du réveil, des troubles psychiques ou de la cure médicamenteuse.

Ainsi différents facteurs interviennent dans le déterminisme des crises de sevrage , qui apparaissent donc comme un mécanisme particulier des épilepsies médicamenteuses débordant le cadre du sevrage de médicaments dépresseurs centraux. Il a été invoqué pour divers médicaments et divers toxiques .

- Les épilepsies de sevrage alcoolique sont de connaissance ancienne (KELINOWSKY). ISBELL et coll. ont analysé les effets notamment convulsifs de la suspension brusque d'une imprégnation alcoolique volontaire et prolongée. PLUVINAGE, BENSOUSSAN ont bien montré le mécanisme identique de ses crises.

- Des manifestations analogues ont été signalées au cours de divers traitements médicamenteux : neuroleptiques, psychoanaleptiques, Cortisone.

Une observation rapporté par Mr. SCHOTT en est un exemple : une jeune fille de 21 ans, indemne de tout antécédent convulsif , est soumise à un traitement intermittent de Cortisone à des doses de 100 mg. par jour,pour une dermatomyosite : à 3 reprises, chaque fois lors de l'interruption du traitement, elle présente une crise comitiale généralisée ; le tracé E.E.G. révèle un seuil myoclonique bas.

Les épilepsies de sevrage ne représentent donc qu'un aspect particulier des épilepsies médicamenteuses et d doivent conduire aux mêmes règles pratiques.

C H A P I T R E IV

ETUDE GENERALE

des EPILEPSIES MEDICAMENTEUSES

De nombreux médicaments, qu'ils soient utilisés en thérapeutique neuro-psychiatrique ou générale, peuvent entraîner des accidents neuropsychiques , et en particulier convulsifs.

Nous venons d'envisager un mécanisme particulier de cette activité convulsivante ; après avoir rappelé les caractères cliniques de ce type de comitialité, nous voudrions analyser, à la lumière des données récentes dont certaines sont encore hypothétiques, les mécanismes généraux qui expliquent son apparition, son support chimique, neurobiologique, électrophysiologique.

Schéma général - Interet pratique -

S'il est difficile d'établir un schéma général des épilepsies médicamenteuses, quelques données essentielles ressortent de l'étude des diverses drogues convulsivantes et peuvent permettre des déductions pratiques. Dans la majorité des cas, le médicament ne fait que réveiller ou aggraver une comitialité antérieure? Ce n'est d'ailleurs pratiquement que dans ces cas que l'épilepsie présente une certaine évolutivité : crises répétées, déclenchement d'un état de mal. Le plus souvent, et particulièrement chez les sujets sans antécédents comitiaux, les manifestations convulsives restent isolées on ne peut plus parler d'épilepsie maladie. En l'absence d'antécédents comitiaux sont fréquemment retrouvés des facteurs prédisposants :

Fragilité neuropsychique, prédisposition constitutionnelle dont le niveau du seuil photomyoclonique représente un élément marquant ;

Lésions neurologiques liées à la maladie qui justifie la thérapeutique. Nous avons vu qu'au cours du traitement des collagénoses par la Cortisone, l'apparition de crises convulsives faisait discuter une complication de la maladie ou un accident thérapeutique.

Deux données pratiques doivent donc être retenues de cette étude :

- N'utiliser qu'avec prudence chez des sujets à seuil myoclonique bas les médicaments capables d'entraîner des accidents convulsifs ;
- Ne pas considérer l'accident convulsif isolé chez un sujet sans antécédent comme une manifestation d'une épilepsie maladie, et donc ne pas faire subir au sujet un traitement anticomitial prolongé inutile.

Quel est le support de l'action convulsivante d'un médicament ?

1° - La nature chimique d'un médicament explique parfois son action. Dans l'ensemble cependant, tout essai de classification ou d'établissement des rapports activité convulsivante - structure est impossible, et l'on ne peut retenir que l'influence exercée par quelques radicaux et groupements chimiques.

J. MERCIER en particulier a insisté sur les modifications ou même l'inversion des effets d'une drogues que peut entraîner la suppression ou l'introduction de cette drogue.

Ces faits amènent à penser que l'orientation de l'activité est dûe non à la molécule de base, mais aux radicaux substitués ; ceci est parfaitement valable pour certains hypnotiques , barbituriques ou non, voisins de neurostimulants convulsivants. Dans le groupe des Glutarimides par exemple , nous trouvons un hypnotique, le Doridène, et la Mégimide. Par ailleurs, les isomères d'un même corps chimique n'ont pas forcément une action convulsivante identique.

2° - Le mode d'utilisation du médicament a, nous l'avons vu , une certaine importance :

- La posologie, la quantité globale de drogue absorbée intervient dans des conditions variables suivant le mécanisme d'action ; il est remarquable de noter qu'à des doses différentes un même médicament puisse avoir des effets inverses.

- L'association de deux médicaments peut entraîner une potentialisation d'effets activateurs et augmenter le risque épileptogène; De même l'association à un sevrage barbiturique rapide de l'installation d'un traitement par la Chlorpromazine augmente , pour BRAESCO,les chances d'apparition d'une épilepsie de sevrage.

- On doit tenir compte enfin du rôle joué par la voie d'introduction du médicament. Par voie générale, le médicament est plus toxique en injection intraveineuse, qu'en injection intramusculaire ou sous-cutanée.
Mais surtout, l'activité épileptogène d'un médicament peut être due ou considérablement accrue par contact de la substance chimique sur l'encéphale. Si ce mécanisme a essentiellement une valeur expérimentale, il doit cependant être invoqué dans les accidents convulsifs des thérapeutiques intrathécales. Si la posologie doit être incriminée plus que la concentration de la solution, le lieu d'injection surtout revêt une grande importance. Les voies hautes et surtout l'injection intraventriculaire sont particulièrement dangereuses.

3° - Les mécanismes neurobiologiques de l'action convulsivante des médicaments sont extrêmement complexes et encore remplis d'inconnues :

L'étude systématique des modifications biologiques apparaissant au cours des crises d'épilepsie a souvent servi de base de recherche. De façon très schématique, il apparait qu'un médicament peut avoir une action directe sur les mécanismes biochimiques intimes de l'activité électrique cérébrale, ou qu'il n'intervient qu'indirectement par l'intermédiaire de mécanismes neurobiologiques ou neurophysiologiques secondaires. C'est ainsi que l'action épileptogène de la Chlorpromazine peut être considérée comme une conséquence de son activité sédative ; la baisse de la vigilance qu'elle entraîne favorisant l'hypersynchronisme à l'instar du sommeil physiologique.

Par ailleurs, certains médicaments sont responsables de modifications métaboliques générales qui retentissent à l'échelon cellulaire.

Quel que soit le mécanisme par lequel il intervient, le médicament apporte des modifications des fonctions tissulaires et cellulaires cérébrales ; l'évolution de la biochimie a permis d'insister sur le rôle des échanges au niveau de la cellule, sur l'importance des médiateurs chimiques et enzymatiques à son niveau, le résultat de cette action étant une modification de l'électrogénèse locale.

Le point d'impact du médicament est généralement précis. L'action convulsivante s'explique par une perturbation des mécanismes régulateurs de l'électrogénèse cérébrale.

Toutes ces données sont difficiles à réunir en une étude synthétique, et nous sommes contraints d'envisager d'une manière analytique les mécanismes les plus importants qui président à l'activité convulsivante des médicaments : modifications métaboliques générales et locales ; modifications de l'électrogénèse et de sa régulation.

A - Envisageons d'abord le rôle des MODIFICATIONS METABOLIQUES :

1° - Les modifications métaboliques générales peuvent porter sur un métabolite ou réaliser une altération de "l'ambiance humorale".

- Le Glucose sanguin représentant le principal agent énergétique du neurone, on comprend que l'hypoglycémie entraîne des perturbations de l'activité électrique cérébrale. Si le tracé E.E.G. standard reste souvent normal même avec un taux de Glycémie inférieur à 0,30 g°/°° (THIEBAUT, WACKERHEIM), l'activation par l'hyperpnée fait apparaitre des bouffées d'ondes lentes synchrones, diffuses ou à majoration frontale (CADILHAC).

L'hypoglycémie a une action activatrice sur l'épilepsie essentielle, surtout sur le petit mal (GIBBS, BAISSET). De plus, elle provoque l'apparition d'anomalies spécifiques chez 80 % des sujets comitiaux présentant un tracé normal, quel que soit le type d'épilepsie en cause (BOCAEZ). Les constatations électriques sont identiques qu'il s'agisse d'une hypoglycémie spontanée ou provoquée par l'injection d'Insuline. Les enregistrements E.E.G. pratiqués au cours des comas hypoglycémiques ou des cures de Sakel ont montré que les corrélations entre les perturbations biologiq-ues et électriques n'étaient que lointaines, en raison d la variation pour chaque individu du seuil de sensibilité à l'hypoglycémie ; les convulsions cliniques qui accompagnent le coma n'ont le plus souvent chez le sujet non comitial qu'une traduction électrique minime (YAEGER, MORUZZI) ; cependant, BONNET et MALPERTUY ont constaté au cours des clonies des images de pointes et pointes ondes bilatérales synchrones.

Sans entrer dans le détail de l'évolution électroencéphalographique du coma hypoglycémique, retenons que les anomalies observées sont superposables à celles de l'anoxie aigue. C'est un mécanisme anoxique qui semble en effet être responsable de l'action convulsivante de l'hypoglycémie ; l'abaissement de la Glycémie s'accompagne d'une diminution de la consommation d'Oxygène qui entraîne secondairement des troubles d'hydratation cellulaire. L'action épileptogène de l'Insuline se ferait par le même mécanisme, l'Insuline n'agissant directement sur le tissu nerveux qu'au niveau de la perméabilité capillaire.

- L'anoxie est responsable de l'atteinte cérébrale, avec ou sans convulsions, au cours d'un certain nombre de syndromes et au cours d'intoxications.

On peut rapprocher de ces mécanismes anoxiques les troubles de la vasomotricité cérébrale, qui par le mécanisme d'un oédème cérébfal peuvent être à l'origine des phénomènes convulsifs apparaissant au cours de diverses thérapeutiques (antibiotiques en particulier).

- Dans certaines conditions thérapeutiques, les phénomènes convulsifs peuvent être liés à des troubles du métabolisme hydrominéral - surcharge en eau et en certains ions.

- Les états d'hyperhydratation sont rarement rencontrés en thérapeutique ; ils sont généralement dûs à une réhydratation par perfusions massives ou inadéquates. Les convulsions apparaissent dans un tableau évoquant l'hypertension intra-crânienne. Au cours de ces syndromes l'E.E.G. est très perturbé. PASSOUANT note des signes de souffrance cérébrale diffuse avec ondes lentes irrégulières ou en bouffées prolongées le plus souvent bilatérales.

- Parmi les différents ions, certains par l'augmentation de leur taux sanguin peuvent être responsables de manifestations convulsives.

  L'ion Na intervient probablement par son effet sur l'électrogénèse globale et sur l'équilibre acide-base. L'hypernatrémie aigue par injection de Doca augmente la sensibilité des souris aux crises pentétrazoliques.

  Le Potassium a une action activatrice certaine, mais d'une part l'hyperkaliémie thérapeutique est exceptionnelle, d'autre part des manifestations cardio-vasculaires graves apparaissent avant que les variations de la kaliémie perturbent l'E.E.G.

  L'ion NH_4 , comme les sels d'ammonium est convulsivant ; son augmentation a été notée au niveau du cerveau au cours de l'électrochoc (RICHTER et DAWSON) ; cependant il ne semble pas qu'il intervienne dans l'action des convulsivants.

- De nombreux travaux ont été consacrés aux répercussions E.E.G. des modifications de l'équilibre acide - base :

L'alcalose métabolique, qui s'observe au cours des traitements hormonaux (A.C.T.H , Cortisone) entraîne comme l'hyperhydratation' des signes de souffrance cérébrale. L'E.E.G. est très altéré (CADILHAC) avec activité lente suivie, avec quelques bouffées puis désorganisation du tracé avec larges ondes lentes asynchrones et diffuses.

Des constatations identiques ont été faites par CHAPTAL, DEBRE au cours des toxicoses graves et vomissements acétonémiques.

THOMASSET, dans la thèse de ROHAN, a particulièrement attiré l'attention sur le rôle des modifications du pH au cours de l'épilepsie, modifications que l'auteur rattache essentiellement à un trouble de la perméabilité de la membrane cellulaire ; comme l'Acétazolamide, le Gardénal aurait un pouvoir acidifiant qui résulterait de son action sur la glycémie sanguine.

2° - Les perturbations humorales que nous venons d'envisager retentissent sur l'électrogénèse cérébrale par les modifications qu'elles apportent dans le fonctionnement de la cellule nerveuse en rendant insuffisant l'apport énergétique (Glucose, Oxygène), en inhibant le fonctionnement des systèmes enzymatiques assurant le catabolisme cellulaire du Glucose, en perturbant les échanges à travers les parois cellulaires. Après avoir mentionné le rôle convulsivant de ces désordres métaboliques à l'échellon cellulaire, nous envisagerons les données récentes concernant les troubles du métabolisme glutamique et ceux portant sur les intermédiaires de la fonction nerveuse, suivant le plan d'étude proposé par MOLLARET (148 bis).

- Le rôle des échanges minéraux au niveau de la cellule a particulièrement été étudié par COIRAULT (13). Ces échanges se font essentiellement entre les ions Na et K. C'est à une pénétration brutale de Na dans la cellule que l'on rattache les crises

convulsives survenant lors de la mise en Oxygène pur d'un organisme surchargé en CO_2, crises qui sont supprimées par l'Acétazolamide.

Les échanges minéraux au stade cellulaire sont sous la dépendance du métabolisme général et d'un enzyme l'anhydrase carbonique qu'inhibe l'Acétazolamide ; l'action de certains neuroleptiques et neurostimulants se ferait en partie à ce niveau.

- La Glycolyse cérébrale joue un rôle important dans les échanges au niveau cellulaire et donc dans l'hydratation cellulaire ; si l'action des médicaments à son niveau n'est pas connue, certaines drogues modifient cette glycolyse en agissant sur les mécanismes vitaminiques et enzymatiques nécessaires à la dégradation oxydative des sucres.

- L'Acide Glutamique, son métabolisme au niveau du cerveau prennent une place importante dans l'étude du mode d'action intime de certains médicaments sur le système nerveux central, les hydrazides essentiellement. L'une des voies suivie par l'Acide Glutamique est la décarboxylation qui aboutit au gamma aminobutyrate ou Gabà ; la transformation fait intervenir un enzyme le Pyridoxal phosphate qui, par l'intermédiaire du Pyridoxal, provient de la Pyridoxine ; une chûte du taux de Pyridoxine empêcherait l'apparition du Gaba. Le Gaba serait un des points essentiels de la biochimie nerveuse (FLORSY, JASPER), substance de transmission des neurones inhibiteurs. Ainsi pourrait s'expliquer l'apparition de crises convulsives par carence en Pyridoxine pu par blocage du Pyridoxal, mécanisme qui est invoqué pour expliquer l'action des hydrazides convulsivants (Isoniazide, Iproniazide).

- Nous avons déjà discuté l'action convulsivante de l'Acétylcholine et de l'Adrénaline : il nous faut envisager leur intervention comme médiateur chimique dans l'action convulsivante de certaines drogues :

- Il est en effet admis que l'Acétylcholine, au moins en application locale, a une action épileptogène nette. Par ailleurs, les anticholinestérasiques, Esérine, Néostigmine, Diisopropyl-fluorophosphate (D.F.P), favorisent l'apparition de décharges de pointes ondes chez des sujets atteints de comitialité. Est-il possible de conclure de ces faits que certains médicaments ont une actionn convulsivante par l'intermédiaire d'une activité anticholinestérasique ? Certains auteurs (LOEWI, GELLHORN) ont en effet noté l'accumulation d'Acétylcholine dans le système nerveux de la grenouille après convulsions strychniques et dans le L.C.R. de malades ayant subi des électro-chocs. Par ailleurs, HINWICH a montré que la D.F.P. augmente l'action convulsivante de la théophylline. SI LENNAN et ELIOTT admettent l'influence des convulsivants sur le métabolisme de l'Acétylcholine, TORDA et WOLFF pensent que son accumulation dans le cerveau ne peut être la cause des convulsions.

NACHMANSOHN fait jouer à l'Acétylcholine un rôle important dans la genèse de l'activité électrique cérébrale ; c'est elle qui conditionnerait la perméabilité de la membrane cellulaire aux électrolytes, elle subirait une série de transferts grâce à l'action opposée des cholinestérases et cholinacétylases ; ces mécanismes sont purement hypothétiques et critiqués par certains auteurs (FELDBERG).

- Des travaux récents ont mis en évidence le <u>rôle des monoaminés sur le système nerveux central</u> et envisagé le rôle des médicaments psychotropes sur leur métabolisme (TISSOT). Les données actuelles sont encore trop fragmentaires pour nous permettre de discuter le rôle de ces aminés dans l'action convulsivante éventuelle de certains médicaments.

Nous ne reviendrons pas sur les effets de l'Adrénaline, la Noradrénaline et la D O P A sur l'activité électrique cérébrale. Nous avons vu qu'elles entraînaient une réaction d'éveil qui se fait par activation du système réticulé mésencéphalique.

La Scrotonine, qui provient du 5 hydroxytriptophane (5 H T) se trouve en concentration assez élevée dans la substance grise ; son métabolisme a de nombreux points communs avec celui de l'Adrénaline (rôle des monoamines oxydases en particulier). Son injection I.V. (1 mg/kg chez le lapin - GANGLOFF, MONNIER) entraîne après une courte phase de désynchronisation une synchronisation modérée du tracé. Chez l'homme, l'injection de doses faibles n'entraîne pas de modifications E.E.G. La Sérotonine aurait tendance à élever le seuil épileptogène, comme en témoigne son rôle protecteur chez l'animal contre l'E.C. ou les convulsions provoquées par l'O_2 à haute dose.

Les principaux agents psychotropes agissent sur les monoamines: les uns les mobilisent (Réserpine), les autres diminuent leur vitesse de passage dans et hors des lieux d'accumulation (Phénotiazines) sans que l'on puisse affirmer ce qui revient dans leur action pharmacologique à cette action.

Seule l'action des inhibiteurs de la monoamino-oxydase qui entraînent une accumulation des aminés serait liée à la modification de leur métabolisme.

Il est donc encore impossible de tirer des conclusions précises sur le rôle de ces intermédiaires dans l'action des diverses drogues psychotropes sur l'E.E.G.

3 - Nous voudrions envisager enfin les données que nous apporte dans l'étude du mécanisme de l'action convulsivante des médicaments l'analyse des tracés électroencéphalographiques.

Nous avons vu que des substances d'origine et de structure chimique diverses , par leur action directe ou indirecte sur le système nerveux central, modifiaient l'activité électrique cérébrale, la rythmicité normale, la synchronisation relative dont l'onde alpha est l'expression habituelle et pouvaient faire apparaitre une activité critique épileptique.

Les modifications apportées au tracé E.E.G. sont de type variable, mais correspondent en fait à deux éventualités :

1) - La desynchronisation ou activation est caractérisée par le remplacement des rythmes propres à l'état de repos par des activités de fréquence élevée et de faible voltage.

2) - La synchronisation correspond à une diminution de fréquence et une augmentation d'amplitude des rythmes corticaux ; on parle aussi d'endormissement si l'on tient compte de la disposition des rythmes lents en bouffées fusiformes bisynchrones identiques à celles rencontrées au cours du sommeil.

De nombreuses expériences ont permis d'établir que l'activité électrique du cerveau en général et du cortex en particulier était soumise au contrôle permanent des structures sous-corticales essentiellement le système réticulé activateur ascendant de MORUZZI et MAGOUN : expérimentalement les phénomènes de synchronisation ou de désynchronisation corticale peuvent être obtenus par excitation ou dépression de la réticulée. BOVET et LONGO ont établi sur ces données une classification des médicaments du système nerveux ; mais en fait, leurs mécanismes d'action débordent le cadre de la réticulée et on doit admettre des effets thalamiques, corticaux, plus particulièrement rhinencéphaliques.

Bien que l'hypersynchronisation représente classiquement un élément essentiel du processus épileptique électroencéphalographique, les médicaments dont nous avons étudié l'action convulsivante appartiennent à l'un ou l'autre groupe : certains provoquent une désynchronisation précédant la phase convulsive, d'autres font apparaitre d'abord une phase de synchronisation lente. Ces faits tendraient donc à contredire le dogme du parallèlisme entre hypersynchronie et épilepsie.

Synchronisation et désynchronisation sont les deux éventualités normales, qui traduisent l'action d'un médicament sur l'électrogénèse cérébrale : l'activité épileptique se situe sur un plan différent.

Le mécanisme d'action des médicaments sur le système nerveux central, le pourquoi de leur activité épileptogène éventuelle ne sont pas aussi simples à définir qu'il apparait de prime abord ; leur connaissance nécessite de rapprocher en des analyses comparatives les constatations biochimiques, électroencéphalographiques, neurophysiologiques et cliniques.

-:-:-

C O N C L U S I O N S

I - Le risque épileptogène des chimiothérapies est réel. De nombreuses publications rapportent l'apparition d'accidents convulsifs chez des sujets sans antécédents comitiaux ou l'aggravation de comitialités sous l'effet de divers médicaments.

II - Une classification de ces médicaments montre que beaucoup appartiennent à la thérapeutique neuropsychiatrique (convulsivants, psychotropes, opiacés, médicaments du système nerveux neurovégétatif), mais que certains sont d'utilisation plus générale (analeptiques cardiorespiratoires, hormones, en particulier corticosurrénaliennes, antibiotiques, surtout ceux utilisés en phtisiologie).

III - L'action convulsivante des psychotropes a été discutée dans ce travail : les neuroleptiques, phénotiaziniques (Chlorpromazine et certains corps voisins), une substance butyrophénonique le 2028 MD, mais surtout deux thymoanaleptiques dérivés de l'Iminodibenzyl (Imipramine et 7162 RP) sont capables d'entraîner des accidents convulsifs.

IV - Les mécanismes physiopathologiques des accidents convulsifs d'origine médicamenteuse sont complexes. Certains accidents apparaissent après l'arrêt brusque des médicaments. Ce sont les "épilepsies de Sevrage" décrites à propos des médicaments dépresseurs du système nerveux central, mais qui apparaissent comme un mécanisme plus général de l'action convulsivante des drogues.

V - Le support biologique de l'aation convulsivante d'un médicament reste encore hypothétique. On peut retenir dans certains cas le rôle de la structure chimique, le déclenchement de modifications métaboliques générales ou locales, l'action au niveau de médiateurs chimiques locaux dont la connaissance est plus récente. Ces modifications biologiques entraînent une perturbation de la régulation de l'électrogénèse cérébrale responsable de l'activité électrique de type épileptique.

VI - Les accidents convulsifs au cours des thérapeutiques médicamenteuses interessent donc généralistes et spécialistes ; mais s'ils peuvent être impressionnants, ils sont généralement peu graves, apparaissant comme un trouble fonctionnel sans caractère évolutif. Leur connaissance doit entraîner certaines précautions lors de l'utilisation des médicaments à action convulsivante chez des sujets à seuil myoclonique bas ; mais elle ne doit pas conduire à la poursuite d'un traitement anticomitial prolongé inutile.

Le Président de la Thèse :

Professeur DECHAUME

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 6 Nov. 1961

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

P. LOUIS

VU, le Doyen :

P. HERMANN

B I B L I O G R A P H I E

Deux Parties

I - DROGUES NON PSYCHOTROPES - Problèmes généraux

II - DROGUES PSYCHOTROPES - EPILEPSIES de SEVRAGE.

- Ière Partie -

DROGUES NON PSYCHOTROPES - PROBLEMES GENERAUX

1 - ALAJOUANINE, De ROBERT, THIEFFRY - Etude Clinique de 210 cas d'intoxication par les sels organiques d'étain - (R.N. 1958, t.98, p.85)

2 - BAISSET (L), BUGNARD (L), GREZES-RUFF (F.A) - Influence de l'hypoglycémie provoquée sur les tracés E.E.G. des épileptiques - (P.M. 1948, t.56, n°65, p.778-779)

3 - BENOIT (G) - Incidences psychiatriques de l'utilisation de la Cyclosérine dans la tuberculose pulmonaire - (A.M.P 1959, t.1, p.343)

4 - BONNAUD (Ph.) - Réactions mortelles provoquées par la Pénicilline - Thèse Paris, n°203, 1957.

5 - BONNET (H) et MALPERTUY (G) - Corrélations électrocliniques au cours des comas insuliniques chez 18 malades mentaux - (R.N. 1954, t.91, p.455)

6 - BONVALLET (M), DELL (P), HIEBEL (G) - Tonus sympathique et activité électrique corticale - (E.E.G. clin. neurophysiol. 1954, t.6, p.119)

7 - BOUDIN (G), REMOND (A), CASTAIGNE (P) - Etude E.E.G. d'une hypoglycémie spontanée par adénome des îlots de Langerhans. Considérations sur les modifications E.E.G. de l'hypoglycémie - (R.N. 1951, t.84, p.171)

8 - BUSSE et BARNES - The effect of antabuse on the E.E.G. - (E.E.G. clin. neurophysiol. 1951, 3, p.381)

9 - CADILHAC (J), RIBSTEIN (M), JEAN (R) - E.E.G. et troubles métaboliques - (R.N. 1959, t.100, p.270)

10 - CHASSAGNE (P) - Incidents et accidents provoqués par la thérapeutique antituberculeuse actuelle - (Actualités Pharmacologiques, Série 11, p.41)

11 - CLEMENT (R) - GERBEAUX (J), LEMIRE (Mme) - Dermatomyosite avec éruption tardive. Crise convulsive - (Arch. franç. Ped. 1953, t.10, 6, p.639)

12 - COIRAULT et coll. - Un neurostimulant le Bémégride - Premières données thérapeutiques en neuropsychiatrie - (Congrès de Med. alien. et neurol. Lyon 1957, Doin édit.)

13 - COIRAULT et JEANNETON - Epilepsie et métabolisme cellulaire - (Maloine édit.)

14 - COIRAULT (R) - Agression et réanimation en neuropsychiatrie - (Masson édit.)

15 - COSSA (P) et coll. - Encéphalopathies toxiques au Stalinon - (R.N. 1958, t.98, p.97)

16 - COURJON (J) et BONNET (H) - Comparative effects of Metrazoland Megimide on activation of epileptic patients - (International European meeting, London, Mai 1956)

17 - COURJON (J) - Un nouveau moyen d'activation en E.E.G. : la Mégimide - (J.M.L. 1956, 5 Octobre, p.691)

18 - DEBRE (R), MOZZICONACCI (P), JOB (J.C), MOUY (A) - Accidents liés aux injections intra-rachidiennes de Penicilline et de Streptomycine - (S.H.P. 1954, 30, N°80, p.4513-4526)

19 - DELAY (J), VERDEAUX, CHANOIT - E.E.G. des alcooliques - (A.M.P. 1957, t.2, n°3, p.427)

20 - DELAY (J) et coll.- Un neurostimulant épileptogène : la Mégimide - (P.M. 1956, 64, n°67, p.1525)

21 - FAURE (J) - Influence des facteurs hormonaux et métaboliques sur l'activité électrique cérébrale - (R.N. 1959, t.100, p.255)

22 - FETTERHOF (K.J), HOLMES (C.X), MARTIN (G.F) - Risques du traitement par l'Isoniazide chez les épileptiques - (Am. Rev. of Tubercul. 1952, 66, n°4, p.501)

23 - FRIEDLANDER (W.J) and ROTTGER (E) - The effect of Cortison on the E.E.G. - (E.E.G. clin. neurophysiol. 1951, 3, 3, p.311)

24 - GASTAUT (H) - Tecknique, indications and resultats of Metrazol activation - (Symposia of international Congress Electroencephalography, 1954, p.121)

25 - GASTAUT (H) - Apport de l'E.E.G. à l'étude des médicaments sur le système nerveux cérébrospinal - (in Médicaments du S.N. Mercier et, coll. Masson édit.)

26 - GOULON (M) , AUBERT (P) - Accidents neurologiques des médicaments neuroendocriniens - (R.N. 1959, t.100, p.596)

27 - JACOBSEN (E) - L'Antabuse - (Journées Thérapeutiques, Paris 1958)

28 - JAQUIER - Etude pharmacodynamique de la Théophylline - (Actualités pharmacologiques, 1955, Série 8, p.107)

29 - JOLLVET NEUVILLE et DREYFUS BRISAC - Considérations sur les données E.E.G. au cours des traitements par la Cyclosérine - (R.N. t.96, p.565)

30 - JOUVET (M), BENOIT (O), MARSALLON (A), COURJON (J) - Action de la Caféine sur le système nerveux central - (C.R. Soc. biol. 1957, t.41, p.1452)

31 - KILLIAM (K.F) - Enzimatic basis of the action of convulsivant hydrazides - (J. Pharmacol. and experimental therapy, 1957, 119, p.255)

32 - LAURAS (A) - Accidents épileptiques et troubles psychiques au cours des traitements corticosurrénaliens - (Rapport aux Journées de Rhumat. Aix les Bains, 25 Juin 1960)

33 - LECHAT (P) - Pharmacodynamie de la Thiamine et de ses dérivés - (Actual. Pharmacol. Série 13, p.161)

34 - LEVI-VALENSI (A) - Les accidents neuropsychiatriques survenant chez les tuberculeux traités par la Cyclosérine - (A.M.P. 1957, vol.2, p.899)

35 - LUQUET (P), PARAT (J), ESCOIFFIER (J) - Corrélations entre le taux de la glycémie et le tracé E.E.G. - (R.N. 1948, t.80, p.641)

36 - MORERE (P), SISINI (R) et coll. - Troubles neuropsychiques et crises comitiales au cours du traitement par l'Isoniazide - Maroc Médical, 1953, t.32, n°341, p.1006)

37 - MARGERISON (James H) - L'effet du Bémégride chez les sujets normaux - (E.E.G. clin. neurophysiol. 1958, 10, p.541)

38 - MELIN (A) - Etude E.E.G. après les examens radiographiques avec un produit de contraste concentré - (R.N. 1952, t.87, p.214)

39 - MERCIER (F) et coll. - Les médicaments du système nerveux cérébrospinal - (Masson)

40 - MOLLARET (P) et DUPONT (V) - Les accidents nerveux des antibiotiques - (R.N. 1959, t.100, p.634-705)

41 - MONNIER (M) - L'action de l'hormone adrénocorticotrope sur l'activité électrique du cerveau - (Rev. méd. Suisse Romande, 1953, 73, n°6, p.511-520)

42 - MORUZZI (G) - Etude de l'activité électrique de l'écorce cérébrale dans l'hypoglycémie insulinique et dans différentes conditions modifiant le métabolisme des centres - (Arch. Int. Physiol. 1938, 48, p.45-49)

43 - NAQUET (R), DROSOPOULO (G), SALAMON (G) - Etude expérimentale des effets de certains convulsivants, leurs relations avec l'excitabilité du système réticulaire - (R.N. 1956, t.95, n°6, p.484)

44 - NAQUET (R) et MERCIER (J) - Les stimulants nerveux - (In Médicaments du S.N. cérébrospinal - Mercier et coll)

45 - NAYRAC (P) et BEAUSSART - Aspect électroencéphalographique chez les bacillaires soumis à un traitement par la Cyclosérine - (R.N. 1957, t.96, n°6, p.653)

46 - NEKHOROCHEFF (J) - L'E.E.G. des enfants traités par A.C.T.H et Cortisone - (R.N. 1952, t.86, p.139)

47 - NEUZIL (E) et TAYEAU (F) - Bases biochimiques de l'activité électrique cérébrale - (R.N. 1959, t.100, n°4, p.249)

48 - PASSOUANT et HINVIELLE - L'Hydergine - (R.N. 1953, t.88, p.365)

49 - PEDERSEN - E.E.G. charges in antabus therapy - (Excepta medica, 1956, t.IX, p.240)

50 - PERRIN (J) - Contributions à l'étude E.E.G. des alcooliques psychiatriques - Thèse Lyon, 1951.

51 - PIERRE (R), CAHN (J) et coll. - Effets de la Sérotomine sur le système nerveux central-(Congrès Alien. et Neurol. Lyon, 1957)

52 - PINE (I), ENGEL (F.L), SCHWARTZ (T.B) - The E.E.G in A.C.T.H and Cortisone treated patients - (E.E.G. clin. neurophysiol, 1951, 3, n°3, p.301)

53 - PLUVINAGE (R) - Epilepsie et alcoolisme - (Le Monde Médical, 1956 Juillet, p.117)

54 - REILLY, KILLAM et coll. - Convulsivant effects of I.N.H. - (J.A.M.A. 1953, vol.152, n°14, p.1317)

55 - REMOND et GASTAUT - Epitest on activation chimicophysique dans l'étude et le diagnostic de l'épilepsie - (R.N. 1949, p.503)

56 - ROGER (J), GASTAUT (H) et ROGER (A) - A propos du mode d'action de la Cortisone sur les structures nerveuses centrales. Effet de ce produit sur le cycle d'excitabilité corticale du chat - (B.M.S.H. Paris , 1951, t.54, p.387)

57 - ROHMER (F), WACKENHEIM (A), KURTZ (D) - E.E.G. des syndromes endocriniens - (R.N. 1959, t.100, p.297).

58 - ROMAN (H) - P.H et épilepsie - Thèse Lyon , 1959.

59 - SHAW et MERCIER - Etude pharmacologique du éthyl-méthyl glutarimide (C.R.Soc. Biologie, 1956, t.150,n°4, p.755)

60 - WISSOT (R) - Monoamines et système nerveux central - (Encéphale 1961, n°2 et 3, p.105-205)

61 - VALLADES (L) et coll. - La neurotoxicité de la Cyclosérine,mise au point de ses manifestations cliniques et E.E.G. d'après 30 publications françaises - (P.M. 1959, t.67, n°4, p.138)

62 - Van ZAANE - Convulsions during treatment with corticotrophin or Cortisone - (J.A.M.A. 1954, 156, n°7, p.743)

63 - VERDEAUX (G), MARTY (R) - Action sur l'E.E.G. de substances pharmacodynamiques d'interet clinique -(R.N.1954, t.91, n°6, p.405)

64 - VIGNON (G) - Diagnostic radiologique de la sciatique par les substances de contraste - (R.L.M. 1960, n°12, p.817).

65 - VILLARD (A) - Epilepsie au cours des traitements par l'Isoniazide - Thèse Lyon, 1957.

- 2ème Partie -

Drogues Psychotropes - Epilepsie de Sevrage

66 - ABELY (S) - Rapport à la Société Médico-Psychologique sur les indications et contre-indication des neuroleptiques - (Résumé P.M.1958, vol.66 , p.470)

67 - ACHAINTRE et coll. - Etude d'un nouveau dérivé de la Phénotiazine en psychiatrie : le 6710 RP - (P.M. 1959, vol.67, N° 27, p.1095)

68 - ARRELANO (A) et coll. - Scalp and basal E.E.G. during the effet of Reserpine - (Arch. of Neurol. and Psych. 1956, 20, n°5, p.525-533)

69 - BALESTRIERI (A) - Chlorpromazine, Réserpine et phénomènes épileptiques - (Rivista di Neurologia 1956, vol.26 , n°6, p.661)

70 - BARUK (H), LAUNAY (J) - Accidents évitables de l'Imipramine.- (A.M.°. 1961, t.1, n°2, p.339)

71 - BARUK (H), LAUNAY (J) - Effets excitants et convulsivants de l'Imipramine chez le singe (A.M.P. 1959, t.2, n°6, p.129)

72 - BENAIN - Effets de la Chlorpromazine sur les manifestations épileptiques au cours de l'Insulinothérapie - (J. Mental Sc. 1960, t.106, p.317)

73 - BENOIT (P) - Manifestations nerveuses au cours de traitement par la Prochlorpémazine - (R.P. 1958, vol.8, 10, p.1113).

74 - BENTE et ITIL - Les modifications de l'E.E.G. sous l'effet du traitement à fortes doses de Réserpine - (Mec. Klin. 1955, 50, n°31, p.1296-1301)

75 - BIANCHI (C) - Action anticonvulsivante de quelques drogues antiépileptiques chez des souris prétraitées par les alcaloïdes du Rauwolfia - (Br. J. Pharm. et Chim. 1956, t.2, p.141)

76 - BERGOUIGNAN et coll. - Myoclonies au cours d'un traitement par Chlorpromazine - (J.M. Bordeaux, 1957, 134, 4, p.465-467)

77 - BONNET (H) - Chlorpromazine et modifications E.E.G. chez les malades mentaux - (Colloque international sur la Chlorpromazine, Paris 1955- L'Encéphale, 1956, 45, n°4, p.858-876)

78 - BONNET (H) - Action des neuroplégiques sur les crises et les troubles mentaux de certains épileptiques - (A.M.P. 1956, t.2, n°2, p.193-225)

79 - BONNET (P. et M.), LAROCHE (P) - Epilepsie de sevrage au décours d'une intoxication par le Gluthétimide chez une toxicomane - (J.M.L. 5 Juillet 1958, p.581).

80 - BORENSTEIN (P) et DABBAH (M) - Contribution à l'étude de la Réserpine en psychiatrie - Résultats cliniques et E.E.G. - (A.M.P. 1956, t.1, n°4)

81 - BORENSTEIN (P) et DABBAH (M) - Action du Tofranil sur l'E.E.G. - (A.M.P. 1959, p.923-931)

82 - BOVET (D) et LONGO (V.G.) - Méthodes d'investigations électrophysiologiques dans l'étude des médicaments tranquillisants - (In Psychotropic drugs, p.193, Milan 1957, Elsevier edit.)

83 - BRAESCO et LAIRY - Aspects E.E.G. lors du sevrage barbiturique brutal chez des malades non épileptiques - (P.M. 1959, vol.67, n°2, p.57)

84 - COHLAN - Crises convulsives provoquées par des tranquillisants dérivés de la Chlorpromazine - (American Acad. Gen. Prat. 1960, 21, 136-137)

85 - COIRAULT (R) et coll. - Considérations générales sur les psychotoniques - (In Psychotropic Drugs, p.574, Milan 1957, Elsevier édit.)

86 - COIRAULT (R) et DAMASIO (R) - Etude bioelectrique des substances tranquillisantes - (Journées thérapeutiques , Paris 1958, Doin édit.)

87 - COIRAULT (R) et coll - Un nouveau stimulant et thymoleptique dans le traitement des états dépressifs et mélancoliques, le Nialamide - (Entretiens thérapeutiques franco-allemands, Lyon Nov.1959, R.L.M. n° spécial).

88 - COIRAULT (R) - Un psychocorticotonique et neurorégulateur central, l'A.N.P. 235 - (Entretiens thérapeut. F.A. Lyon , Nov.1959, R.L.M. n° spécial)

89 - COULOMBE (M) et COSSELIN (J.Y) - Le Largactil chez les épileptiques internés - (Laval médical, Québec 1957, vol.24, n°1)

90 - DAVOST et PRUDHOMME - Action du Nialamide sur l'électrogénèse cérébrale - (A.M.P. 1960 Juin)

91 - DELAY (J) - Introduction à l'étude des neuroleptiques - (Journées thérapeut. Paris 1958, Doin édit.)

92 - DELAY (J) et coll. - Syndrome neurologique engendré par un nouveau neuroleptique majeur, le 7843 RP - (Congrès des Psych. et Neurol. de L.F. Strasbourg 1958)

93 - DELAY et coll. - Les nouvelles chimiothérapies des états dépressifs et mélancoliques, l'Imipramine - (P.M. 1959, N°23, p.923-926)

94 - DELAY et coll. - Etude de l'efficacité de l'Imipramine dans le traitement des états dépressifs - (A.M.P. 1959, t.1, n°3, p.521)

95 - DELAY et coll. - Le 2028 M.D. neuroleptique d'action complexe - (A.M.P. 1960, Novembre).

96 - DELAY (J) et VERDEAUX (G.et J) et coll. - Contrôle E.E.G. du traitement par le Tofranil - (Soc. E.E.G., R.N. 1960, t.102, p.345)

97 - DENNISON, WHITE, MOORE and PIERCE - Effect of Reserpine upon the human E.E.G. - (Neurology 1955, n°5, p.56-68)

98 - DIVRY (P) et coll. - Etude et expérimentation clinique du R 1625 ou Halopéridol - (Act. Neurol. Psych. Belg. 1959, 59, p.337)

99 - DOGAN (S) et VUKADINOVICH (G) - Die wirkung von Largactil und Phenergan auf das E.E.G. bei epileptischen erkrankungan - (Deutsch E.E.G. Genbbsehaft , Cologne , Avril 1954)

100 - DONNADIEU et FLORENTIN - Incidents au cours de traitements des troubles mentaux par le Largactil - (A.M.P. 1955, 113, 2, p.204-216)

101 - DOUSSINET (P) D'ALTEROCHE (B) et SOUCACHET (P) - Accidents comitiaux chez des malades mentaux en traitement à la Chlorpromazine - (Congr Neur. et Alien. de L.F. Bordeaux, 1956)

102 - EY (H), FAURE (H), et LAIRY (G) - Action du Largactil sur l'E.E.G. des malades mentaux chroniques comparée à l'action des barbituriques - (Encéphale, 1956, p.843)

103 - FABISCH (W) - The effect of intravenous Chlorpromazine on the E.E.G. of epileptic patients - (E.E.G. Clin. Neuroph. 1956, 8, 712)

104 - FABISCH (W) - The effect of Chlorpromazine ontE.E.G. of epileptic patients - (J. of. N. Neurosurgery and Psych. 1957, vol.20, p.185-190)

105 - FINK (M) - Electroencephalographic and behavioural effects of Tofranil - (Canad.Psych. Ass. J. 1959, 4, 166-171)

106 - FLOODY (R.J), DIXON (R.E.) and MATTIA (V.D.) - Marsilid toxicity , a preliminory report - (Dis. New. syst. 1958, 19, 541-544)

107 - FOUKS et coll. - Note sur l'utilisation clinique du 2028 M.D. - (A.M.P. 1961, n°1)

108 - FREYHAN (F.A.) - Clinical effectiveness of Tofranil in the treatment of depressive psychoses - (Canad. Ass.J. 1959, 4, 86-97)

109 - FRIEDLANDER (W.J) - Chlorpromazine as an E.E.G. activating agent - (E.E.G. clin. neuroph. 1959, 11, 799-804)

110 - GASTAUT (H), PLAS (R) et BERT (J) - Effets chez l'homme de l'administration par voie veineuse d'amphétamine-(R.N. Bo. t.103, p.271)

111 - GAYRAL (L), et TURMIN (J) - Notes sur l'activité de quelques hydrazides inhibiteurs de la M.A.O. sur l'E.E.G. de l'homme - (Soc. d' E.E.G. Mai 1960, R.N. t.103, n°3, p.265)

112 - GRISONI, CANALI, PACINI - The action of Iproniazid ont the epileptic patterns of the E.E.G. in man - (C.R. Congrès of Neuro-Psycho-Pharmacol. Rome 1958, p.584, Elsevier édit.)

113 - GUNTER - Convulsions après chlorpromazine - (J.A.M.A. 1958, 166,n°14, p.1787)

114 - HAROLD (M), GEORGES (G) et CAHN (I) - Quelques aspects de l'Iproniazide sur le système nervenx central - (C.R. Congrès de Neuro-Psycho-Pharmacol. Rome 1958)

115 - HIEBEL, BONVALLET, HUVE et DELL - Etude neurophysiologique de l'action de l'Amphétamine sur le système nerveux central - (S.H.P. 1954, n°30, p.1880)

116 - HIEBEL, BONVALLET et DELL - Action de la Chlorpromazine au niveau du système nerveux central - (Soc. M. H.P. 1954, n°37, 2346-2353)

117 - HINWICH et RINALDI - Action of Meratran on the electrical activity of the rabbit brain -

118 - HOFFER et CALLBERK - La schizophrènie d'origine médicamenteuse - (J. mental Sc. 1960, 106, 442, p.138)

119 - HORMIA - Psychose épileptique dans la phase d'abstinence consécutive à une intoxication barbiturique chronique - (Encéphale 1957, 46, p.245-252)

120 - JENNEY - Effets convulsivants des hydrazides et effets antidotes des anticonvulsivants - (J. Pharmacie, 1958, 122, p.110)

121 - JÖRGENSEN (R.S) and WULFF (E.K) - The effect of orally administrated Chlorpromazine on the E.E.G. of man - (E.E.G. clin. neurophysiol. 1958, 10, 325(-329)

122 - JOUVET (M) et COURJON (J) - Etude neurophysiologique de l'action centrale de la Ritaline (Arch. Int. Pharmacol).

123 - KILOH (L.G.), DAVISON (K) and OSSELTON (J.W.) - An électroencéphalographic study of the analeptic effects of Imipramine - (E.E.G. cli neurophysiol. 1958, 13, 216-223)

124 - KUHN (A) - Uber die behandlung depressiver zustände miteinem iminodibenzyl derivät G 22.355 - (Schweiz, Med. WSCHR. 1957, 87, 1135)

125 - LAFON (R.) et coll. - Traitement des oligophrènies par l'Acide Glutamique - (A.M.P. 1952, t.2, p.656)

126 - LAGET, LAPLANE, SALBREUX - Action de la Chlorpromazine sur l'E.E.G. des nourrissons - (P.M. 1958, 66, p.395-397)

127 - LAMBERT (P) et REVOL (L) - Classification psychopharmacologique et clinique des différents neuroleptiques - (P.M. 1960, 68, 1509)

128 - LAMBERT (P) et GUYOTAT (J) - Un nouvel anti-dépresseur sédatif dérivé de l'Iminodibenzyl, le 7162 RP - (P.M. 1961, 69, n°31, p.1425)

129 - LAROCHE - Thèse Paris 1960 - Action des neuroleptiques sur les crises et les troubles mentaux des épileptiques.

130 - LEBASCLE et TEILHARD - Etude et modifications occipitales à la S.L.I. sous l'effet de substances neuroplégiques et d'amphétamines dextrogyres - (R.N. 1954, t.91, n°6, p.468-471)

131 - LEROY (C) et SIGWALD (J) - Myoclonies et épilepsie au cours de l' administration de Chlorpromazine - (Encéphale 1956, 45, n°4, p.604-609)

132 - LEVENE (L.J.) and LASCELLES (C.F) - Imipramine - (The Lancet 1959, 2, 675)

133 - LEYBERG (J.T) and DENMARK (J.C) - The treatment of depressive states with Imipramine hydrochloride - (J. Mental Sc. 1959, 105, 1123-112

134 - LIDDELL (D.W) et ROTTERSTOL (N) - Survenue de crises comitiales chez des malades leucotomisés et soumis à un traitement par la Chlorpromazine - (J. of Neurol. neurosurg. and Psych. 1957, 20, n°2, 105-107)

135 - LOMAS (J) and coll. - Complications of Chlorpromazine therapy in 800 mental hospital patients - (Lancet 1955, 1, 1144-1147)

136 - MADEDDU (A) et LEONE (B) - Effets de l'Halopéridol sur l'épilepsie- (Minerve Medica , 1960, 51, 2733)

137 - MANN (A.M), CATTERSON et coll. - Toxicité de l'Imipramine - (Canad. Med. Assoc. 1959, 81, 1 , p.23)

138 - MANNERS (T) - Décès après surdosage de l'Imipramine - (Lancet 1960, 2, p.932)

139 - MARTINI, ANGELINI, BIACIOTTI - Recherches clinique, électroencéphalographique et psychométrique sur l'action de l'Iproniazid dans les dépressions - (Rvista di Neurbiologia 1958, vol.4, n°2, p.283-314)

140 - MARTY - Thèse Paris 1953

141 - MEIER, GROSS, TRIPOD - La Ritaline - (Klin. Wschr. 32, 445-450)

142 - MESTRALLET (A), BONNET (H) et CHABOT (E) - Etat confuso-anxieux et crise épileptique au cours d'une cure de sommeil. Aspect clinique et E.E.G. - (J.M.L. 1957, 5 Avril, 515)

143 - MAURICE (E) - Etude E.E.G. du R 1625 - (Symposium sur l'Halopéridol, n° spécial des Acta N. Belg. p.91)

144 - MEURICE (E) - Etude E.E.G. du R 1625 - (Acta N. Ps. Belg. 1960, 60 91)

145 - MICHON (P) et coll. - Intoxication volontaire à l'Imipramine - (Bull. S.M.H.P. 1959, 4, 989-992)

146 - MILLETO (G), VALLADA (L), HUGONENQ (H) et BARRABINO (J.M) - Contribution à l'étude des effets E.E.G. obtenus par la Prochlorpémazine dans divers syndromes psychotiques - (Congrès Neur. et Psych. de L.F. Lyon 1957, p.959)

147 - MILLON (R) et coll. - Bilan électroclinique d'un cas d'intoxication aigue volontaire par l'Imipramine - (P.M. 1961, 69, n°17, p.772)

148 - MOLL (A.E) - Indications for E.C. Tofranil and Psychotherapy in the treatment of depression-discussion - (Canad. Psych. Ass. 1959, 4, 64-67)

148 Bis - MOLLARET (P) , FOURNIER (E) - Classification étiopathogénique des agressions toxiques sur le système nerveux - (R.N. 1959, t.100, n°6, p.525)

149 - MONTASSUT, CHERTOK et LEROY - Crises comitiales et altérations E.E.G. au cours d'un traitement par Chlorpromazine - (A.M.P. 1955, 113, 1, p.804)

150 - MONTEDOSO - Apparition de manifestations convulsives au cours du traitement par Promazine en psychiatrie - (Acta Neurologica 1959, 14, 5, 680-687)

151 - MORIN (G) et coll. - Utilisation d'un neuroleptique de la série butyrophénonique en E.E.G. clinique - (R.N. 1960, t.103, n°3, 272)

152 - MORIN (G) et coll. - 2028 M.D et E.E.G. - (P.M. 1961, 29 Avril, 915-916)

153 - PASSOUANT (P), PELISSIER, MINVIELLE - Modifications E.E.G. provoquées par la chlorpromazine - (Colloque sur la Chlorpromazine, Paris 1955, Encéphale 1956, 45,4)

154 - PASSOUANT (P) et coll - Etude expérimentale de l'action de la Réserpine sur le système nerveux central - (S.H.P. Pathol. et bid. 34ème Ann. n°1, 11)

155 - PELLEGRIN (J), DARCOURT (G) - Une fausse urgence neurochirurgicale. Accidents nerveux de la Prochorpemazine - (Marseille Médical 1957, 64, 10, 687-703)

156 - PERPINIOTIS (C.D) - Etude E.E.G. chez l'enfant de l'action centrale de l'Imipramine-(Mémoire Assistant étranger , Clinique de Neur. Psych. Infantile, Paris 1959)

157 - PERROT (R.M) et coll. - Crises comitiales en fin de cure de sommeil (A.M.P. 1956, Nov. p.673-677)

158 - POMME (G) et coll. - Intoxication aigue volontaire non mortelle par Imipramine - (A.M.P. 1960, t.2, n°2, p.324)

159 - BrockOP (D.J), SHORE (P.A) and BRODIE (B.B) - Anticonvulsivant properties of M.A.O. inhibitors - Ann. N.Y. Acad. Sc. 1959, 80, 643-650)

159 Bis - PURPURA (D) - Electrophysiological analysis of psychotogenic drug action - (Arc. of Neurol. Psych. 1956, vol. 75, n°2, 122-131)

160 - QUILICHINI (F) et ROLLET (M) - A propos des accidents dûs à la Prochlorpémazine - (Thérapie 1958, 13, 4, 572-576)

161 - RAVINA (A) - L'action stimulante du Pipradol - (P.M. 1956, 64, 44, 1028)

162 - REINERT (M.D) - E.E.G. changes with Promazine - (The American Journal of Psych. 1959, 115, 2, p.742)

1622 Bis - ROSIER (Y) - Les manifestations neurologiques liés aux traitements phénotiaziniques en psychiatrie - (Thèse Lyon, 1960)

163 - RIGER et coll. - Effets activateurs de quelques phénotiazines neuroleptiques sur les tracés E.E.G. - (P.M. 1958, 66, 18)

164 - ROBB - La Chlorpromazine et l'Epilepsie - (Brit. Med. Journal, 1955, 4977, 1086)

165 - ROGER (J), TOGA (M), HOURDIN (P et GASTAUT (H) - Constatations anatomiques dans un cas d'épilepsie de sevrage apres cure de sommeil - (R.N. 1959, 100, 6, 741)

166 - SCARLATO (G), ROVETTA (P) - Effets E.E.G. du R 1625 chez le lapin - (Symposium sur l'Haloperidol, n° spécial, Acta N. Belg. p.117)

167 - SCHILLER et coll. - Crises au cours de thérapeutiques intensives à la Chlorpromazine - (Digest of Neurol. and Psych. 1956, p.176)

168 - SCHOTT (B) - Bases pharmacodynamiques et indications thérapeutiques générales des neuroplégiques - (J.M.L. 1954, p.925-932)

169 - SCHOTT (B), COURJON (J) et FOURNET - Epilepsie de sevrage - (J.M.L 1957, 5 Fév. p.299-314)

169 Bis - SCHOTT (B) et COURJON (J) - Crises convulsives après cure de sommeil épilepsie de sevrage - (A.M.P. Mars 1957, p. 536)

170 - SCHOTT (B) et BROUSSOLLE - Etude clinique et nosologique des manifestations neurologiques liées à l'administration de Prochlorpémazine - (Congrès Neurol. et Alien. de L.F. Lyon 1957, p.975-986)

171 - SCHWARTZ et coll. - Behavioural and E.E.G. effects of hallucinogenic drugs - (Arch. of Neurol. and Psych. 1956, vol.75 , n°1,83-90)

172 - SCHNEIDER (J), PERRIN (J) et SIFFERMANN (A) - E.E.G. du malade mental soumis à un traitement phénotiazinique - (Entretiens thérapeutiques Fr. All. Lyon Nov. 1959, R.L.M. n° spécial)

173 - SERGIO - MACCAGNANI et MOROCUTTI - Etude expérimentale des rapports entre Promazine et activité épileptogène - (Il lavaro neuropsychitrico 1957, 21, 2, 351-359)

174 - SHARP (W.I) - Convulsions provoquées par l'administration d'angents antidépresseurs - (Am. J. Psych. 1960, 117, 5, 458)

175 - SIGWALD (J), BOUTTIER, COURVOISIER (S) - Accidents neurologiques des médications neuroleptiques - (23ème Réunion Neur. Internat. R.N. 1959, 100, 6, 553-595)

176 - SIGWALD (J) et coll. - Accidents neurologiques provoqués par les drogues neuroleptiques - (S.H.P. 1960, 41 , 2215)

177 - SIGWALD (J) et coll. - Le 7162 RP - (P.M. 1961, n°42, 1780)

178 - SIMONS (A) - E.E.G. activation by means of Chlorpromazine - (E.E.G. Clin. neurophysiol. 1958, 10, 356)

179 - SMAN (E) - Essai avec le Marsilid et rapport d'un cas mortel - (The Amer. J. of. Psych. 1958, 114, 12, 115)

179 Bis - SORIANO (V) - Emploir de l'Iproniazide dans l'épilepsie - (R.N. 1959, 100, 6, 789)

180 - SOUCACHET (P) DOUSSINET (P) , D'ALTEROCHE (B) - Manifestations cliniques au cours d'un traitement par la Chlorpromazine - (R.N. 1956 65, 6, 566)

181 - TERZIAN (H) - Etude de l'action du Largactil et du Pendomide sur l'activité électrique cérébrale du lapin - (R.N. 1954, 6, 2, 445-454)

182 - TERZIAN (H) - Etude expérimentale de l'action de la Réserpine sur les structures nerveuses centrales - (Colloque sur la Chlorpromazine, Paris 1955, Encéphale 1956, 5, 835)

183 - TERZIAN (H) - Etude E.E.G. de l'action centrale de la Chlorpromazine - (S.H.P. 1954, 14, 838)

184 - THUILLIER (J) - Un nouveau médicament psychotonique, le Pipradol - (Concours Médical 1955, 40, Oct.)

185 - TURNER (M) et BERARD (E) - Modifications E.E.G., E.M.G. et electrodermatographiques provoquées par la Chlorpromazine chez l'homme - (E.E.G. neurophysiol. vol. 8, n°25)

186 - VALLADE (L) et coll. - Etude de l'action de la Prochlorpemazine sur l'électrogénèse cérébrale - (A.M.P. 1959, 2, 701-710)

187 - Van METER (W), OWENS (H.F) and HINWICH (H.E) - Effects of Tofranil on electrical potential of rabbit brain - (Cand. Psych. Ass. 1959, 4, 113-119)

188 - VALLAT (J.N.), LEPETIT, TEXIER (M) - Quelques réflexions sur les accidents et incidents du traitement par la Chlorpromazine en pratique psychiatrique - (Coll. intern. sur la Chlropromazine, Paris 1955, L'Encéphale 1956, 45, 4, 484-489)

189 - VERDEAUX (G.et J) , SAKELARIDIS (N) - Modifications paroxystiques de l'E.E.G. sous l'influence des neuroleptiques - (Soc. E.E.G. Dec. 1959, R.N. 1960, 102, 314)

190 - VOEGELE (G) - Crises épileptiques pendant le traitement par la Promazine. Rapport de deux cas sans antécédents de crises - (The Amer. J. of Psych. 1957, 113, 7, 655)

191 - WIKLER (A) - Clinical and E.E.G. studies on the effect of mescalin - (J. of. Neur. and Ment. disease 1954, 120, 3 et 4, 157)

192 - WULFF (M) - Le syndrome de sevrage barbiturique - (Suppl. 14 E.E.G. Clin. neurophysiol. 1959)

193 - YEAGER (C) - Further observations on the electrographic effects of Chlorpromazine - (E.E.G. Clin. Neuroph. 1958, 10, 192-193)

194 - ZAPPOLIR - Electroencephalographic study of patients affected by depressive states treated with Imipramine - (E.E.G. Clin. Neuroph 1959, 11, 849)

-:-:-

TABLE des MATIERES

- Introduction 1

- Chapitre 1 - Essai de classification des médicaments épileptogènes

A - Médicaments du système nerveux 3

. Convulsivants
. Psychotropes
. Opiacés
. Anesthésiques locaux
. Médicaments du système neuro-végétatif

B - Médicaments utilisés en thérapeutique générale . . 11

. Analeptiques cardio-respiratoires
. Hormones
. Antibiotiques
. Divers (Disulfirame, Thiamine)

- Chapitre II - Convulsions et modifications paroxystiques de l'E.E.G. sous l'influences des médicaments psychotropes 28

A - Les Psycholeptiques 28

. Les Phénotiazines : Chlorpromazine
Dérivés de gauche
Dérivés de droite
. La Réserpine
. Les Butyrophénones

B - Les Psychoanaleptiques 48

. Les Psychotoniques
Amphétamines
Psychotoniques non sympathicomimétiques
. Les thymoleptiques
Dérivés de l'Iminodibenzyle
Inhibiteurs de la M.A.O

C - Les Psychodysleptiques 63

- Chapitre III - Les épilepsies de sevrage..... 65

- Chapitre IV - Etude générale des Epilepsies 72
Médicamenteuses
Schéma général
Origine de l'action convulsivante

- Conclusions - 84

- Bibliographie

-:-:-